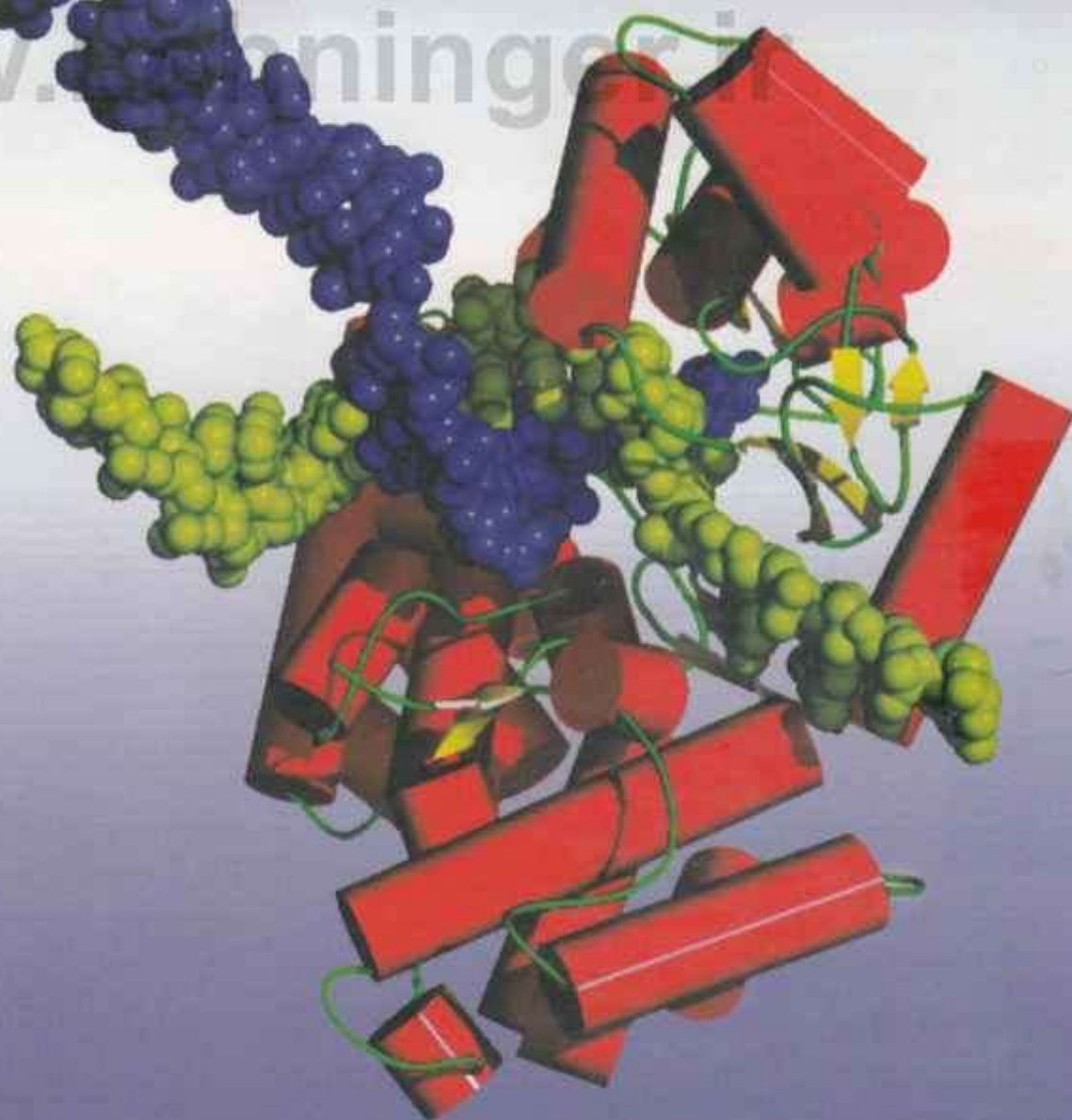


جلد دوم

بیوشیمی دولین

همراه با ارتباطات بالینی

ویرایش هفتم



دکتر رضا محمدی

www.Lehninger.ir



هفتمین ویرایش

بیوشیمی دولین

همراه با ارتباطات بالینی (۲)

www.Lehninger.ir

دکتر رضا محمدی



www.Lehninger.ir

این اثر، مشمول قانون حمایت مولفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۲۸ است. هرگز تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه ناشر، نشر یا پخش نکند. مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

عنوان و نام پدیدآور	بیوشیمی با ارتباط بالینی [کتاب] / مولف [صحیح: ویراستار] توماس ام. دولین، مترجم رضا محمدی.
مشخصات نشر	تهران، آبیژ، ۱۳۹۲.
مشخصات ظاهری	ج: ۲، مصور، جدول، نمودار، ۲۲×۲۹ س.م.
شابک	دوره: 3-978-964-970-459-9، ج: 1، 9-978-964-970-457-9، ج: 2، 6-978-964-970-458-6
وضعیت فهرست نویسی	فبا
پادداشت	عنوان اصلی: Textbook of biochemistry: with clinical correlations, 7th. ed, c2011.
پادداشت	ترجمه و ویراست های قبلی کتاب حاضر نخستین بار تحت عنوان «بیوشیمی یا کاربرد بالینی» منتشر شده است.
پادداشت	نمایه
عنوان دیگر	بیوشیمی یا کاربرد بالینی.
موضوع	زیست شیمی
موضوع	زیست شیمی بالینی
شناسه افزوده	دولین، توماس ام. ویراستار
شناسه افزوده	Devlin, Thomas M.
شناسه افزوده	محمدی، رضا، ۱۳۲۳ - مترجم
رده بندی کنگره	الف ۱۳۹۲ / ب ۹۵ / ق ۵۱۴ / ۲ QP ۵۱۴ / ۲
رده بندی دیویی	۶۱۲ / ۰۱۵
شماره کتابشناسی ملی	۳۲۹۰۷۸۸



بیوشیمی دولین همراه با ارتباطات بالینی (۲)

تالیف توماس ام. دولین

ترجمه دکتر رضا محمدی

www.Lehninger.ir

آبیژ
رحلی
قطع

ویرایش هفتم

نوبت چاپ اول

تاریخ تابستان ۱۳۹۳

تیراژ ۲۰۰۰

صفحات ۷۹۲

شابک ۹۷۸-۹۶۴-۹۷۰-۴۵۸-۶

شابک دوره ۹۷۸-۹۶۴-۹۷۰-۴۵۹-۳

۳۷۰۰۰ تومان

لیتوگرافی نورنگ ۷۷۵۲۹۳۶۳-۷۷۵۳۱۰۲۷

چاپ و صحافی طرفه ۵۵۲۶۹۲۸۷-۸

کتابیران: تهران، میدان انقلاب، ابتدای خیابان آزادی، خیابان دکتر قریب، بعد از فرصت شیرازی،

پلاک ۷، تلفن: ۱۸-۶۶۵۶۶۵-۹

نوپردازان: تهران، خیابان لیافی نژاد، بین اردیبهشت و فروردین، پلاک ۲۳۸

تلفن: ۶۶۲۱۳۴۷۳-۶۶۲۱۳۵۱۵-۶۶۲۱۱۱۷۳-۶۶۲۹۴۴۰۹

WWW.Ketabiran.ir

فروش اینترنتی

www.Lehninger.ir

است که فصول آن به حوادثی نظیر انتقال پیام‌های عصبی، بینایی، انقباض عضلانی، چرخه سلولی و سرطان به همراه هضم و جذب مواد غذایی، نقش ویتامین‌ها، مواد معدنی و درشت‌مغذی‌ها در سلامت و بیماری انسان اشاره دارند. علاوه بر این پنج قسمت، در انتهای کتاب ضمیمه‌ای در نظر گرفته شده است که اشاره به شیمی آلی بیومولکول‌های اصلی بدن و اصطلاحات مربوطه دارد. لذا توصیه می‌شود که در ابتدا این قسمت مطالعه شود.

وجود تصاویر رنگی سبب افزایش درک دانشجو و تسهیل در آموزش می‌شود. با توجه به هزینه بالای چاپ کتاب رنگی، تصمیم گرفته شد تا کتاب تک رنگ چاپ شود و تصاویر رنگی به صورت CD در اختیار دانشجویان و علاقمندان محترم قرار گیرد. لذا در مواقع لازم، به‌خصوص در مواردی که در توضیح اشکال به رنگ تصاویر اشاره شده است، می‌توانید با مراجعه به این CD از تصاویر رنگی بهره لازم را ببرید.

از دانشجویان و همکاران گرامی خواهشمندم نظرات، انتقادات و پیشنهادات خود را از طریق پست الکترونیکی rmbiochem@yahoo.com یا اینجانب در میان بگذارند. در خاتمه لازم می‌دانم از مدیریت انتشارات آبیژ و کارمندان این مؤسسه کمال تشکر را داشته باشم که با تلاش آنها امکان چاپ و انتشار این کتاب فراهم شد.

دکتر رضا محمدی

کتاب بیوشیمی دولین از معتبرترین کتاب‌های بیوشیمی است که در ایران به خوبی شناخته شده است و علاقمندان و طرفداران زیادی دارد. شاید بیشترین محبوبیت این کتاب، کادریایی باشد که به ارتباط بین مطالب پایه بیوشیمی و کاربرد بالینی آنها می‌پردازد. کتاب شامل ۲۷ فصل است که در پنج قسمت دسته‌بندی شده‌اند. قسمت اول مربوط به ساختمان ماکرومولکول‌ها است و در این راستا به ساختمان سلول اوکاریوتی، ساختمان DNA و RNA و نهایتاً ساختمان پروتئین می‌پردازد. قسمت دوم به انتقال اطلاعات اختصاص داده شده است که شامل فصول مربوط به حفظ اطلاعات ژنتیکی، انتقال این اطلاعات از یک نسل سلولی به نسل دیگر، بیان این اطلاعات طی فرایندهای رونویسی و ترجمه، تنظیم بیان ژن و بیوتکنولوژی و DNA نوترکیب می‌باشد. قسمت سوم مربوط به عملکرد پروتئین‌ها است و در این راستا به مباحثی شامل ارتباط ساختمان و عملکرد پروتئین، آنزیم‌ها، سیتوکروم‌ها، غشاءهای بیولوژیکی و عملکرد اجزاء پروتئینی آن و نهایتاً انتقال پیام می‌پردازد. فصول قسمت چهارم کتاب به تشریح مسیرهای متابولیکی مرتبط با کربوهیدرات‌ها، لیپیدها، اسیدهای آمینه، هم و نوکلئوتیدها و نحوه کنترل این مسیرها می‌پردازند. برای تکمیل مطالب این قسمت، در دو فصل انتهایی ارتباطات متابولیکی بین بافت‌ها و اعضاء بدن در شرایط مختلف و نقش هورمون‌ها در این فرایندها مورد بحث قرار گرفته‌اند. بالاخره، قسمت پنجم مربوط به فرایندهای فیزیولوژیکی



خلاصه فصل

جلد اول

بخش ۱

ساختمان ماکرومولکول‌ها

- ۱ ساختمان سلول اوکاربوتی ۱
- ۲ DNA و RNA ترکیب و ساختمان ۳۳
- ۳ پروتئین I: ترکیب و ساختمان ۱۰۱

بخش ۲

انتقال اطلاعات

- ۴ همانندسازی، نوترکیبی و ترمیم DNA ۱۸۷
- ۵ RNA: رونویسی و پردازش RNA ۲۴۹
- ۶ سنتز پروتئین: ترجمه و تغییرات بعد از ترجمه ۲۸۵
- ۷ DNA نوترکیبی و بیوتکنولوژی ۳۴۵
- ۸ تنظیم بیان ژن ۴۱۳

بخش ۳

عملکرد پروتئین‌ها

- ۹ پروتئین‌ها II: ارتباطات ساختمان-عملکرد در خانواده‌های پروتئینی ۴۵۱
- ۱۰ آنزیم‌ها: طبقه‌بندی، کینتیک و کنترل ۵۰۹
- ۱۱ سیتوکروم‌های P450 و اکسید نیتریک سنتازها ۵۷۵
- ۱۲ غشاء‌های بیولوژیک: ساختمان، گیرنده‌ها و انتقال مواد ۶۱۷
- ۱۳ اساس هدایت پیام ۶۷۹
- پیوست‌ها پ-۱
- نمایه‌ها ن-۱

جلد دوم

بخش ۴

مسیرهای متابولیک و کنترل آنها

- ۱۴ بیوانرژتیک، میتوکندرها و متابولیسم اکسیداتیو ۷۳۱
- ۱۵ متابولیسم کربوهیدرات‌ها I: مسیرهای متابولیکی اصلی و کنترل آنها ۷۹۹
- ۱۶ متابولیسم کربوهیدرات‌ها II: مسیرهای اختصاصی و گلیکوکونژوگ‌ها ۸۷۵
- ۱۷ متابولیسم لیپیدها I: سنتز، ذخیره‌سازی و مصرف اسیدهای چرب ۹۰۵
- ۱۸ متابولیسم لیپیدها II: مسیرهای متابولیکی مربوط به لیپیدهای اختصاصی ۹۵۱
- ۱۹ متابولیسم اسیدهای آمینه و هم ۱۰۰۷
- ۲۰ متابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی ۱۰۷۵
- ۲۱ ارتباط متابولیکی ۱۱۱۷
- ۲۲ بیوشیمی هورمون‌ها ۱۱۷۳

بخش ۵

فرایندهای فیزیولوژیکی

- ۲۳ بیولوژی سلولی ملکولی ۱۲۴۵
- ۲۴ چرخه سلولی، مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده و سرطان ۱۳۲۹
- ۲۵ هضم و جذب مواد غذایی پایه ۱۳۶۳
- ۲۶ ویتامین‌ها و مواد معدنی نیازها و فعالیت‌ها ۱۴۰۹
- ۲۷ درشت‌مغذی‌ها: اثرات متابولیکی و مفاهیم سلامتی ۱۴۶۱
- نمایه‌ها ن-۱

مسیرهای متابولیک و کنترل آنها

۱۴ بیوانرژی، میتوکندرها و متابولیسم

اکسیداتیو

۷۳۱

مفاهیم کلیدی

۱۴-۱ سیستم‌های تولیدکننده-انرژی و مصرف‌کننده-انرژی ۷۳۲

ATP سبب برقراری ارتباط بین سیستم‌های تولیدکننده-انرژی و

مصرف‌کننده-انرژی می‌شود ۷۳۲

 NAD^+ و $NADPH$ در کاتابولیسم و آنابولیسم ۷۳۳

۱۴-۲ ارتباطات ترمودینامیکی و اجزاء غنی از انرژی ۷۳۴

انرژی آزاد انرژی در دسترس برای انجام کار مفید است ۷۳۵

ارزش کالریک اجزاء غذایی ۷۳۷

ترکیبات براساس انرژی حاصل از هیدرولیز گروه‌های اختصاصی

طبقه‌بندی می‌شوند ۷۳۸

تغییرات انرژی-آزاد را می‌توان از واکنش‌های آنزیمی جفت‌شده

تعیین نمود ۷۳۹

انرژی‌های پیوندی پر-انرژی گروه‌های مختلف را می‌توان از یک

ترکیب به ترکیب دیگر انتقال داد ۷۴۰

۱۴-۳ منابع و سرنوشت‌های استیل کوآنزیم-آ ۷۴۱

منابع و سرنوشت‌های متابولیکی پیرووات ۷۴۳

پیرووات دهیدروژناز یک کمپلکس چندآنزیمی است ۷۴۳

استیل-کوآ در مسیرهای مختلف متعددی مصرف می‌شود

۷۴۵

۱۴-۴ چرخه اسیدتری کربوکسیلیک ۷۴۶

واکنش‌های چرخه اسید سیتریک ۷۴۸

تبدیل گروه استیل موجود در استیل-کوآ به CO_2 و H_2O همراه

با حفظ انرژی است ۷۵۱

چرخه اسیدتری کربوکسیلیک منبع ترکیبات واسطه بیوسنتتیک

است ۷۵۱

واکنش‌های آنابولوریک ترکیبات واسطه چرخه اسیدکربوکسیلیک را

پر می‌کنند ۷۵۳

فعالیت چرخه اسید سیتریک به دقت تنظیم می‌شود ۷۵۴

۱۴-۵ ساختمان و بخش‌بندی توسط غشاء‌های میتوکندریایی ۷۵۶

غشاء‌های داخلی و خارجی میتوکندری ترکیب و فعالیت‌های

متفاوتی دارند ۷۵۷

۱۴-۶ زنجیر انتقال الکترون ۷۵۹

واکنش‌های اکسیداسیون-احیاء ۷۵۹

انتقال میتوکندریایی الکترون یک سیستم چند جزئی است

۷۶۲

کمپلکس I: $NADH$ -اوبی‌کینون اکسیدوردوکتاز ۷۶۳

کمپلکس II: سوکسینات-اوبی‌کینون اکسیدوردوکتاز ۷۶۵

دهیدروژنازهای فلاووپروتئینی میتوکندریایی دیگر ۷۶۶

کمپلکس III: اوبی‌کینول-سیتوکروم c اکسیدوردوکتاز ۷۶۷

کمپلکس IV: سیتوکروم c اکسیداز ۷۶۹

مهارکننده‌های زنجیر انتقال الکترون ۷۷۱

۱۴-۷ فسفریلاسیون اکسیداتیو ۷۷۴

جفت‌شدن سنتز ATP با انتقال الکترون ۷۷۵

ATP سنتاز ۷۷۸

۱۴-۸ غشاء داخلی میتوکندری حاوی سیستم‌های انتقال سوپرا

است ۷۸۱

انتقال نوکلئوتیدهای آدنینی و فسفات ۷۸۲

شامل‌های سوپرا اکسی‌والان‌های احیاءکننده را در عرض غشاء

داخلی میتوکندری انتقال می‌دهند ۷۸۴

واحد‌های استیل به صورت سبترات انتقال داده می‌شوند ۷۸۶

میتوکندری‌ها یک انتقال‌دهنده اختصاصی کلسیم دارند ۷۸۷

پروتئین‌های جداکننده ۷۸۷

۱۴-۹ ژن‌های میتوکندریایی و بیماری‌ها ۷۸۹

۱۴-۱۰ گونه‌های واکنشگر اکسیژن ۷۹۱

تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن ۷۹۲

آسیب ناشی از گونه‌های واکنشگر ۷۹۳

دفاع‌های سلولی در برابر گونه‌های واکنشگر اکسیژن ۷۹۶

واژه‌های کلیدی ۷۹۷

۱۵ متابولیسم کربوهیدرات‌ها I: مسیرهای

۷۹۹ متابولیکی اصلی و کنترل آنها

مفاهیم کلیدی

۱۵-۱ مقدمه ۸۰۰

۱۵-۲ گلیکولیز ۸۰۱

گلیکولیز در تمامی سلول‌های انسان انجام می‌شود ۸۰۱

گلوتر در سلول‌های مختلف به شکل متفاوتی متابولیزه می‌شود ۸۰۳

۱۵-۳ مسیر گلیکولیز ۸۰۶

جنبه‌های اختصاصی گلیکوزنولیز و گلیکوزنز ۸۶۰
 سنتز و تجزیه گلیکوزن شدیداً تنظیم می‌شود ۸۶۲
 کنترل افکتور متابولیسم گلیکوزن ۸۶۷
 فسفریلاز a یک «گیرنده گلوکز» در کبد است ۸۶۸
 کنترل هورمونی و عصبی سنتز و تجزیه گلیکوزن ۸۶۹

گلیکولیز طی سه مرحله انجام می‌شود ۸۰۶
 NADH تولیدی در طی گلیکولیز می‌بایست دوباره به NAD^+ اکسیده شود؛ نقش لاکتات دهیدروژناز و شاتل‌های سوپسترا ۸۱۴

شاتل‌ها در واکنش‌های دیگر مسیرهای اکسیداسیون-احیاء مهم هستند ۸۱۵
 معرف‌های سولفیدریل و فلوراید گلیکولیز را مهار می‌کنند ۸۱۶

هیپرگلیسمی گلیکولیز را مهار می‌کند ۸۱۷
 آرسنات مانع سنتز خالص ATP بدون مهار گلیکولیز می‌شود ۸۱۸

۱۵-۴ تنظیم گلیکولیز ۸۱۸

هگزوکیناز و گلوکوکیناز خصوصیات متفاوتی دارند ۸۲۱
 ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز یک آنزیم تنظیمی است ۸۲۵
 کنترل هورمونی ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز توسط cAMP و فروکتوز ۶،۲-بیس فسفات ۸۳۰

آنزیم دوکاره ۶-فسفوفروکتو-۲-کیناز/فروکتوز ۶،۲-بیس فسفاتاز به طریق فسفریلاسیون تنظیم می‌شود ۸۳۲
 قلب حاوی یک ایزوزیم متفاوت از ۶-فسفوفروکتو-۲-کیناز/فروکتوز ۶،۲-بیس فسفاتاز است ۸۳۴
 پیرووات کیناز نیز آنزیم تنظیمی گلیکولیز است ۸۳۷

۱۵-۵ گلوکونئوزنز ۸۳۹

سنتز گلوکز برای بقاء مورد نیاز است ۸۳۹
 سنتز گلوکز از لاکتات ۸۴۱
 گلوکز از اکثر اسیدهای آمینه سنتز می‌شود ۸۴۴
 گلوکز می‌تواند از اسیدهای چرب دارای تعداد کربن فرد و نه با تعداد کربن زوج، سنتز شود ۸۴۷
 گلوکز همچنین از فروکتوز سنتز می‌شود ۸۴۷
 گلوکونئوزنز نیاز به مصرف ATP دارد ۸۴۹
 گلوکونئوزنز محل‌های متفاوتی برای تنظیم دارد ۸۴۹
 کنترل هورمونی گلوکونئوزنز برای هومئوستاز مهم است ۸۵۰
 اکسیداسیون الککل سبب مهار گلوکونئوزنز می‌شود ۸۵۲

۱۵-۶ گلیکوزنز و گلیکوزنولیز ۸۵۳

گلیکوزنز شکل ذخیره‌ای گلیکوزن است ۸۵۳
 گلیکوزنولیز توسط گلیکوزن فسفریلاز آغاز می‌شود ۸۵۵
 برای گلیکوزنولیز نیاز به آنزیم شاخه‌شکن می‌باشد ۸۵۶
 برای گلیکوزنز نیاز به آنزیم‌های بی‌همتایی است ۸۵۸

۱۶ متابولیسم کربوهیدرات‌ها II: مسیرهای اختصاصی و گلیکوکونئوزوگه‌ها ۸۷۵

مفاهیم کلیدی

۱۶-۱ مسیر پنتوز فسفات ۸۷۶

مسیر پنتوز فسفات دو فاز دارد ۸۷۶
 اکسیداسیون گلوکز ۶- فسفات همراه با حفظ اکی‌والان‌های احیاءکننده به صورت NADPH است و در اثر دکربوکسیلاسیون تولید پنتوز فسفات‌ها می‌شود ۸۷۶
 تبدیل متقابل پنتوز فسفات‌ها منجر به تولید ترکیبات واسطه گلیکولیز می‌شود ۸۷۸
 گلوکز ۶-فسفات می‌تواند به‌طور کامل به CO_2 اکسیده شود ۸۸۰
 مسیر گلوکز ۶-فسفات به عنوان یک سیستم تولیدکننده NADPH و تأمین‌کننده پنتوز فسفات‌ها عمل می‌کند ۸۸۰

۱۶-۲ تبدیلات قندی متقابل و تولید قندهای متصل به نوکلئوتید ۸۸۱

ایزومریزاسیون و فسفریلاسیون واکنش‌های معمولی برای تبدیل متقابل هستند ۸۸۱
 قندهای متصل به نوکلئوتید، ترکیبات واسطه در تغییرات قندی متعدد هستند ۸۸۳
 گلوکز و گالاکتوز متصل به نوکلئوتیدها با ایپمیریزاسیون به یکدیگر تبدیل می‌شوند ۸۸۳
 اسید گلوکورونیک با اکسیداسیون UDP-گلوکز تولید می‌شود ۸۸۴
 به‌دنبال دکربوکسیلاسیون، اکسیداسیون-احیاء و ترانس‌آمیداسیون قندها، محصولات ضروری تولید می‌شوند ۸۸۷
 اسید سیالیک از N-استیل گلوکزآمین مشتق می‌شود ۸۸۷
 بیوسنتز پلی ساکاریدهای مرکب ۸۸۸
 گلیکوپروتئین‌ها ۸۹۰
 گلیکوپروتئین‌ها حاوی مقادیر متغیری از کربوهیدرات‌ها هستند ۸۹۰

سنتز تری آسیل گلیسرول در حالت ناشتا به عنوان بخشی از یک چرخه تری آسیل گلیسرول - اسید چرب انجام می شود که نیازمند گلیسرول ۹۲۹ می باشد

۱۷-۶ مصرف اسیدهای چرب برای تولید انرژی ۹۲۹

β -اکسیداسیون اسیدهای چرب زنجیر - مستقیم یک فرایند اصلی در تولید انرژی است ۹۳۰

راندمان انرژی حاصل از β -اکسیداسیون اسیدهای چرب ۹۳۵ مقایسه سنتز اسیدهای چرب با اکسیداسیون آنها ۹۳۶

β -اکسیداسیون برخی اسیدهای چرب نیاز به مراحل دیگری دارد ۹۳۶

اجسام کتونی از استیل کوآ تولید می شوند ۹۴۰

مصرف اجسام کتونی توسط بافت های غیرکبدی نیاز به تشکیل استواستیل کوآ دارد ۹۴۲

اکسیداسیون پراکسی زومی اسیدهای چرب فعالیت های متعددی دارد ۹۴۴

۱۷-۷ تنظیم متابولیسم اسیدهای چرب ۹۴۵

تنظیم در حالت تغذیه شده ۹۴۵

تنظیم در حالت ناشتا ۹۴۶

تنظیم اکسیداسیون اسیدهای چرب ۹۴۷

اسیدهای چرب به عنوان ملکول های تنظیمی ۹۴۸

۱۸ متابولیسم لیپیدها II: مسیرهای متابولیکی

مربوط به لیپیدهای اختصاصی ۹۵۱

مفاهیم کلیدی

۱۸-۱ مقدمه ۹۵۲

۱۸-۲ فسفولیپیدها ۹۵۲

فسفولیپیدها حاوی اسید فسفاتیدیک متصل به یک باز هستند ۹۵۳

فسفولیپیدهای موجود در غشاء فعالیت های متفاوتی را برعهده دارند ۹۵۵

بیوسنتز فسفولیپیدها ۹۵۹

توزیع غیرقرینه اسیدهای چرب در فسفولیپیدها حاصل واکنش های بازسازی است ۹۶۳

پلاسمالوژن ها از الکل های چرب سنتز می شوند ۹۶۴

۱۸-۳ کلسترول ۹۶۵

کلسترول به اشکال آزاد و استریفیه انتشار وسیعی دارد ۹۶۵

کلسترول از استیل کوآ سنتز می شود ۹۶۸

سنتز گلیکوپروتئین های دارای اتصال N نیاز به دولیکول فسفات دارد ۸۹۱

عملکرد گلیکان ۸۹۴

۱۶-۵ پروتئوگلیکان ها ۸۹۷

شش کلاس پروتئوگلیکان ها وجود دارند ۸۹۷

بیوسنتز کندروایتین سولفات نمونه شاخص تولید گلیکوزآمینوگلیکان ها است ۹۰۰

۱۷ متابولیسم لیپیدها I: سنتز، ذخیره سازی و

مصرف اسیدهای چرب ۹۰۵

مفاهیم کلیدی

۱۷-۱ مقدمه ۹۰۶

۱۷-۲ ماهیت شیمیایی اسیدهای چرب و آسیل گلیسرول ها ۹۰۷

اسیدهای چرب زنجیرهای آلکیلی هستند که به یک گروه کربوکسیل ختم می شوند ۹۰۷

بیشتر اسیدهای چرب موجود در بدن است به شکل

تری آسیل گلیسرول می باشند ۹۰۸

آبگریزی تری آسیل گلیسرول ها برای عملکرد آنها مهم است ۹۰۹

۱۷-۳ انتقال اسیدهای چرب و محصولات اولیه آنها بین اعضاء ۹۱۲

انتقال لیپیدها در حالت تغذیه شده ۹۱۳

انتقال لیپیدها در حالت ناشتا ۹۱۴

۱۷-۴ سنتز اسیدهای چرب: لیپوژنز ۹۱۵

گلوزک پیش ساز اصلی برای سنتز اسیدهای چرب است ۹۱۵

مسیر بیوسنتز اسیدهای چرب ۹۱۵

مسیر تجزیه سیترات، استیل کوآ و NADPH مورد نیاز لیپوژنز را در داخل سیتوزول فراهم می کند ۹۲۰

تغییر اسیدهای چرب ۹۲۲

اسید چرب سنتز می تواند تولید اسیدهای چربی غیر از پالمیتات کند ۹۲۵

آسیل کوآهای چرب ممکن است به الکل های چرب احیاء شوند ۹۲۶

۱۷-۵ ذخیره اسیدهای چرب به صورت تری آسیل گلیسرول ۹۲۶

تری آسیل گلیسرول ها از آسیل کوآهای چرب و گلیسرول ۳- فسفات تولید می شوند ۹۲۶

به حرکت درآمدن تری آسیل گلیسرول ها نیاز به هیدرولیز دارد

۹۲۸

- لیپوپروتئین‌های پلاسمایی ۹۷۲
 سنتز کلسترول تحت تنظیم قرار دارد ۹۷۸
 کلسترول اساساً به صورت اسیدهای صفراوی دفع می‌شود ۹۸۰
- ۱۸-۴ اسفنگولیپیدها ۹۸۲
 سنتز اسفنگوزین ۹۸۲
 سرامیدها مشتقات آمید اسید چرب اسفنگوزین هستند ۹۸۳
 اسفنگومیلین یک فسفولیپید حاوی فسفر است ۹۸۴
 گلیکواسفنگولیپیدها معمولاً حاوی گالاکتوز یا گلوکز هستند ۹۸۴
 سربروزیدها گلیکوزیل‌سرامید هستند ۹۸۵
 اسفنگولیپیدوزها بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی هستند ۹۹۰
- ۱۸-۵ پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها ۹۹۴
 پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها مشتقات اسیدهای
 متوکربوکسیلیک هستند ۹۹۴
 سنتز پروستاگلاندین‌ها نیازمند یک سیکلواکسیژناز است ۹۹۵
 پروستاگلاندین‌ها اثرات فیزیولوژیکی متعددی دارند ۹۹۹
- ۱۸-۶ لیپوکسیژناز و اسیدهای اکسی‌ایکوزاتترائونیک ۱۰۰۱
 اسیدهای منوهیدروپراکسی‌ایکوزاتترائونیک محصولات فعالیت
 لیپوکسیژناز هستند ۱۰۰۱
 لکوترین‌ها، اسیدهای هیدروکسی‌ایکوزاتترائونیک و لیپوکسین‌ها،
 هورمون‌های مشتق از HPETEs هستند ۱۰۰۲
 لکوترین‌ها و HETEs بر فرایندهای فیزیولوژیکی متعددی تأثیر
 دارند ۱۰۰۳
- ۱۹ متابولیسم اسیدهای آمینه و هم ۱۰۰۷
- مفاهیم کلیدی
 ۱۹-۱ قرارگیری نیتروژن در داخل اسیدهای آمینه ۱۰۰۸
 بیشتر اسیدهای آمینه از رژیم غذایی به دست می‌آیند ۱۰۰۸
 گروه‌های آمینو از یک اسید آمینه به اسید آمینه دیگر انتقال داده
 می‌شوند ۱۰۰۹
 پیریدوکسال فسفات کوفاکتوری برای آمینوترانسفرازها می‌باشد ۱۰۱۲
 گلوتامات دهیدروژناز آمونیاک را وارد ملکول کرده و آزاد می‌کند ۱۰۱۲
 آمونیاک آزاد در داخل گلوتامات قرار داده شده و از آن تولید
 می‌شود ۱۰۱۴
- آمینو اسید اکسیدازها گروه‌های آمینو را برداشت می‌کنند ۱۰۱۵
 ۱۹-۲ انتقال نیتروژن به کبد و کلیه ۱۰۱۶
 پروتئین‌ها دائماً در حال تجزیه هستند ۱۰۱۶
 آمونیاک در کبد و کلیه آزاد می‌شود ۱۰۱۶
 ۱۹-۳ چرخه اوره ۱۰۱۸
 اتم‌های نیتروژن اوره از آمونیاک و آسپارات می‌آیند ۱۰۱۸
 سنتز اوره نیاز به پنج آنزیم دارد ۱۰۱۹
 سنتز اوره به واسطه یک افکتور آلوستریک و به طریق القاء آنزیمی
 تنظیم می‌شود ۱۰۲۰
 ناهنجاری‌های متابولیکی سنتز اوره عوارض جدی را به دنبال دارند ۱۰۲۱
- ۱۹-۴ سنتز اسیدهای آمینه غیرضروری ۱۰۲۲
 ۱۹-۵ تجزیه اسیدهای آمینه ۱۰۲۷
 اسیدهای آمینه غیرضروری ۱۰۲۷
 اسیدهای آمینه ضروری ۱۰۲۸
 اسیدهای آمینه شاخه‌دار ۱۰۳۹
- ۱۹-۶ متابولیت‌های مهم مشتق از اسیدهای آمینه ۱۰۴۳
 متابولیت‌هایی که از بیش از یک اسید آمینه ساخته می‌شوند ۱۰۵۵
 گلوتامین ۱۰۵۷
 ۱۹-۷ بیوسنتز هم ۱۰۵۹
 آنزیم‌های درگیر در بیوسنتز هم ۱۰۶۰
 ALA سنتز مرحله محدودکننده سرعت بیوسنتز هم را کاتالیز
 می‌کند ۱۰۶۶
 پورفیری‌ها ۱۰۶۷
 کاتابولیسم هم ۱۰۶۸
- ۱۹-۸ بیلی‌روبین در کبد به بیلی‌روبین دی‌گلوکورونید کونژوگه می‌شود ۱۰۶۸
 همولیز داخل عروقی نیاز به زیاله‌روبی آهن دارد ۱۰۷۳
- ۲۰ متابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی و
 پیریمیدینی ۱۰۷۵
- مفاهیم کلیدی
 ۲۰-۱ مقدمه ۱۰۷۶
 ۲۰-۲ فعالیت‌های متابولیکی نوکلئوتیدها ۱۰۷۷
 توزیع نوکلئوتیدها براساس نوع سلول متفاوت است ۱۰۷۷

مفاهیم کلیدی

۲۱-۱ مقدمه ۱۱۱۸

۲۱-۲ چرخه گرسنگی-تغذیه ۱۱۲۰

در حالت خوب-تغذیه شده، مواد غذایی نیازها به انرژی را تأمین می‌کنند ۱۱۲۰

در ابتدای حالت ناشتایی، گلیکوزنولیز گلوکز خون را حفظ می‌کند ۱۱۲۴

حالت ناشتایی نیاز به گلوکونئوز از اسیدهای آمینه و گلیسرول دارد ۱۱۲۴

در ابتدای حالت تغذیه مجدد، گلیکوزن با مسیر غیرمستقیم تولید می‌شود ۱۱۲۸

تعامل‌های متابولیکی مهم بین اعضا ۱۱۲۸

نیازهای انرژی، ذخایر و هومئوستاز کالری ۱۱۳۱

پنج فاز هومئوستاز گلوکز ۱۱۳۳

۲۱-۳ مکانیسم‌های درگیر در سوییچ متابولیسم کبدی بین حالات خوب-تغذیه شده و گرسنگی ۱۱۳۵

دسترسی به سوسترا، بسیاری از مسیرهای متابولیکی را کنترل می‌کند ۱۱۳۵

افکتورهای آلوستریک، آنزیم‌های کلیدی را تنظیم می‌کنند ۱۱۳۶

تغییر کووالان، آنزیم‌های کلیدی را تنظیم می‌کند ۱۱۳۹

تغییر در میزان آنزیم‌های کلیدی، سازگاری بلند-مدت را سبب می‌شود ۱۱۴۴

۲۱-۴ ارتباطات بین بافتی در وضعیت‌های تغذیه‌ای و هورمونی

مختلف ۱۱۴۹

چاقی ۱۱۵۰

رژیم غذایی ۱۱۵۱

دیابت قندی نوع ۲ ۱۱۵۳

دیابت قندی نوع ۱ ۱۱۵۵

سرطان ۱۱۵۸

فعالیت هوازی و بی‌هوازی ۱۱۵۹

حاملگی ۱۱۶۱

شیردهی ۱۱۶۲

استرس و آسیب ۱۱۶۳

بیماری کبدی ۱۱۶۴

بیماری کلیوی ۱۱۶۶

مصرف الکل ۱۱۶۷

۲۰-۳ ۵'-فسفوریبوزیل-۱-پروفسفات و گلوتامین در سنتز از ابتدا

نوکلئوتیدها ۱۰۷۸

۲۰-۴ سنتز نوکلئوتیدهای پورینی ۱۰۸۱

تولید IMP ۱۰۸۱

سنتز نوکلئوتیدهای پورینی شدیداً تحت تنظیم قرار دارد ۱۰۸۳

بازهای پورینی و نوکلئوتیدها بازیافت شده تا دوباره نوکلئوتیدها را تولید کنند ۱۰۸۶

نوکلئوتیدهای پورینی به یکدیگر تبدیل می‌شوند تا مقادیر سلولی

نوکلئوتیدهای آدنینی و گوانینی متعادل گردد ۱۰۸۷

۲۰-۵ GTP پیش‌ساز تتراهیدروبیوترین است ۱۰۸۹

۲۰-۶ اسیداوریک محصول انتهایی تجزیه پورین‌ها در انسان است ۱۰۸۹

۲۰-۷ متابولیسم نوکلئوتیدهای پیریمیدینی ۱۰۹۳

سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی ۱۰۹۴

سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی در سطح کریامیل فسفات سنتتاز II تنظیم می‌شود ۱۰۹۷

بازهای پیریمیدینی برای تولید مجدد نوکلئوتیدها بازیافت می‌شوند ۱۰۹۷

۲۰-۸ تولید داکسی‌ریبونوکلئوتیدها ۱۰۹۸

داکسی‌ریبونوکلئوتیدها با احیاء ریبونوکلئوزید ۵'-دی‌فسفات‌ها تولید می‌شوند ۱۰۹۸

سنتز داکسی‌تیمیدیل‌ات نیاز به N^5, N^{10} -متیلن تتراهیدروفولات دارد ۱۱۰۰

تبدیلات متقابل پیریمیدین‌ها، نوکلئوزیدها و نوکلئوتیدهای داکسی‌ریبونوپیریمیدینی ۱۱۰۰

۲۰-۹ تجزیه نوکلئوتیدهای پیریمیدینی ۱۱۰۱

۲۰-۱۰ نوکلئوزید و نوکلئوتید کینازها ۱۱۰۳

۲۰-۱۱ آنزیم‌های متابولیزه‌کننده نوکلئوتیدها به عنوان تابعی از چرخه سلولی ۱۱۰۳

۲۰-۱۲ سنتز کوآنزیم‌های نوکلئوتیدی ۱۱۰۵

۲۰-۱۳ عوامل شیمی‌درمانی که با متابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی تداخل می‌کنند ۱۱۰۶

مهارکننده‌های متابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی ۱۱۰۷

اساس بیوشیمیایی برای پاسخ به عوامل شیمی‌درمانی ۱۱۱۳

تعدادل اسید - باز ۱۱۶۸

کولون ۱۱۷۰

۲۲ بیوشیمی هورمون‌ها

۱۱۷۳

مفاهیم کلیدی

۲۲-۱ مقدمه ۱۱۷۴

۲۲-۲ هورمون‌ها و سیستم هورمونی آبشاری ۱۱۷۴

سیستم‌های آبشاری هورمونی سبب تقویت پیام‌های اختصاصی می‌شوند ۱۱۷۵

هورمون‌های پلی‌پپتیدی اصلی و فعالیت‌های آنها ۱۱۷۹

۲۲-۳ سنتز هورمون‌های پلی‌پپتیدی و مشتق از اسیدهای آمینه ۱۱۸۳

هورمون‌های پلی‌پپتیدی: زن‌های کدکننده ۱۱۸۳

هورمون‌های مشتق از اسیدهای آمینه ۱۱۸۷

غیرفعال‌سازی و تخریب هورمون‌های مشتق از اسیدهای آمینه ۱۱۹۰

۲۲-۴ پیام‌رسانی هورمون‌های پروتئینی ۱۱۹۳

مرور کلی بر پیام‌رسانی ۱۱۹۳

سیستم‌های هورمونی دوره‌ای ۱۱۹۵

دوره تخمدانی تحت کنترل ترشح ضربانی و دوره‌ای هورمون آزادکننده گنادوتروپین قرار دارد ۱۱۹۷

۲۲-۵ گیرنده غشایی هورمون‌ها ۱۲۰۱

برخی تعاملات هورمون - گیرنده مستلزم چند زیرواحد هورمونی است ۱۲۰۱

درون‌کشی گیرنده‌ها ۱۲۰۴

کلاترین درون‌کشی کمپلکس‌های هورمون - گیرنده را از غشاء

پلاسمایی هدایت می‌کند ۱۲۰۴

۲۲-۶ آبشارهای هورمونی داخل سلولی: پروتئین کینازها ۱۲۰۶

گیرنده انسولین: هدایت پیام از طریق تیروزین کیناز ۱۲۰۷

فعالیت وازوپرسین: پروتئین کیناز A ۱۲۰۹

هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH): پروتئین کیناز C

۱۲۱۰

فعالیت فاکتور دهیلزی دفع‌کننده سدیم (ANF): پروتئین کیناز G

۱۲۱۳

۲۲-۷ هورمون‌های استروئیدی ۱۲۱۶

ساختمان و فعالیت هورمون‌های استروئیدی ۱۲۱۶

بیوسنتز هورمون‌های استروئیدی ۱۲۱۶

متابولیسم هورمون‌های استروئیدی ۱۲۲۲

تنظیم سنتز هورمون‌های استروئیدی ۱۲۲۲

ویتامین D₃ ۱۲۲۹

انتقال هورمون‌های استروئیدی: پروتئین‌های اتصال پلاسمایی ۱۲۳۲

۲۲-۸ گیرنده هورمون‌های استروئیدی ۱۲۳۳

هورمون‌های استروئیدی به پروتئین‌های گیرنده درون‌سلولی

اتصال می‌یابند ۱۲۳۳

گیرنده‌های یتیم ۱۲۴۰

تنظیم - کاهشی گیرنده استروئیدی توسط لیگاند ۱۲۴۱

گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای، کمک‌فعالگرها و کمک‌سرکوبگرها ۱۲۴۱

اثرات استروئیدی غیرژنومیک ۱۲۴۲

بخش ۵

فرایندهای فیزیولوژیکی

۲۳ بیولوژی سلولی ملکولی ۱۲۴۵

مفاهیم کلیدی

۲۳-۱ بافت عصبی: متابولیسم و عملکرد ۱۲۴۷

مفاهیم ضروری ۱۲۴۷

ATP و پتانسیل الکتریکی ترانس‌ممبران در نورون‌ها ۱۲۴۸

تعامل نورون - نورون از طریق سیناپس‌ها رخ می‌دهد ۱۲۵۰

سنتز، ذخیره‌سازی و آزادسازی نوروترانسمیترها ۱۲۵۴

خاتمه پیام‌ها در اتصالات سیناپسی ۱۲۵۸

نوروپپتیدها از پیش‌سازهای پروتئینی تولید می‌شوند ۱۲۶۳

۲۳-۲ چشم: متابولیسم و بینایی ۱۲۶۴

قرنیه ATP را با متابولیسم هوازی به دست می‌آورد ۱۲۶۵

عدسی بیشتر شامل آب و پروتئین است ۱۲۶۶

شبکیه ATP را به طریق گلیکولیز بی‌هوازی تولید می‌کند

۱۲۶۹

تبدیل پیام بینایی مستلزم حوادث فتوشیمیایی، بیوشیمیایی و

الکتریکی است ۱۲۶۹

سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی، سلول‌های گیرنده

نوری هستند ۱۲۷۲

دید رنگی از سلول‌های مخروطی منشاء می‌گیرد ۱۲۸۲

۲۳-۳ موتورهای ملکولی و پروتئین‌های مربوطه ۱۲۸۵

انقباض عضلانی ۱۲۸۵

عضله اسکلتی: سازماندهی ساختمانی و اجزاء آن ۱۲۸۵

انقباض عضله اسکلتی ۱۲۹۵

چندین عضو گوارشی در هضم مواد غذایی نقش دارند ۱۳۶۵
نکات عمومی ۱۳۶۷ ۲۵-۲

محل های مختلف هضم ۱۳۶۷

آنزیم های گوارشی به صورت پروآنزیم ترشح می شوند ۱۳۶۹

ترشح توسط چندین سکر تاگوک تنظیم می شود ۱۳۶۹

انتقال اپی تلیالی ۱۳۷۳ ۲۵-۳

انتقال مواد حل شده ممکن است ترانس سلولار یا پاراسلولار باشد ۱۳۷۳

جذب NaCl وابسته به ATPase تعویض کننده Na^+ / K^+

انتقال دهنده های غشایی و کانال ها می باشد ۱۳۷۵

ترشح NaCl وابسته به ATPase تعویض کننده Na^+ / K^+

انتقال دهنده های غشایی و کانال ها می باشد ۱۳۷۷

شیب های غلظتی یونی و پتانسیل های الکتریکی، انرژی انتقال

مواد غذایی را تأمین می کنند ۱۳۷۹

سلول های پاریتال معده HCl را ترشح می کنند ۱۳۸۳

هضم و جذب پروتئین ها ۱۳۸۳ ۲۵-۴

پپتیدازها هضم کارآمد پروتئین را تضمین می کنند ۱۳۸۳

انتقال دهنده های مربوط به اسیدهای آمینه، دی پپتیدها و

تری پپتیدها ۱۳۸۸

هضم و جذب کربوهیدرات ها ۱۳۹۱ ۲۵-۵

دی ساکاریدها و پلی ساکاریدها نیاز به هیدرولیز دارند ۱۳۹۱

انتقال دهنده های مربوط به منوساکاریدها ۱۳۹۴

هضم و جذب لیپیدها ۱۳۹۵ ۲۵-۶

برای هضم لیپیدها لازم است بر حلالیت آبی محدود آنها غلبه

شود ۱۳۹۵

لیپیدها توسط لیپازهای معده ای و پانکراتیک هضم می شوند

۱۳۹۶

میسل های مربوط به اسیدهای صفراوی، لیپیدها را در هنگام

هضم محلول می کنند ۱۳۹۷

اکثر لیپیدهای جذب شده در داخل شیلومیکرون ها قرار داده

می شوند ۱۴۰۲

متابولیسم اسیدهای صفراوی ۱۴۰۴ ۲۵-۷

شیمی و سنتز اسیدهای صفراوی ۱۴۰۴

انتقال اسیدهای صفراوی ۱۴۰۵

ویتامین ها و مواد معدنی نیازها و ۲۶

فعالیت ها

۱۴۰۹

مفاهیم کلیدی

۲۶-۱ مقدمه ۱۴۱۰

مدلی برای انقباض عضله اسکلتی ۱۲۹۶

عضله قلب: ساختمان و انقباض ۱۲۹۹

انقباض عضله صاف: تنظیم کلسیمی ۱۲۹۹

ذخایر انرژی انقباض عضلانی ۱۳۰۱

کلاس های دیگر میوزین ها و موتورهای ملکولی ۱۳۰۱

۲۳-۲ مکانیسم انعقاد خون ۱۳۰۵

فرایندهای بیوشیمیایی هموستاز ۱۳۰۵

فاز پیش انعقاد هموستاز (فاز ۱) ۱۳۰۸

برخی خصوصیات پروتئین های درگیر در تشکیل لخته ۱۳۱۱

فاز ضد انعقادی هموستاز ۱۳۱۷

فاز فیبرینولیز هموستاز (فاز ۳) ۱۳۲۲

نقش ریشه های Gla در فاکتورهای انعقادی ۱۳۲۳

۲۴ چرخه سلولی، مرگ سلولی برنامه ریزی شده و

۱۳۲۹

سرطان

مفاهیم کلیدی

۲۴-۱ مقدمه ۱۳۳۰

۲۴-۲ چرخه تقسیم سلولی ۱۳۳۰

تنظیم چرخه سلولی ۱۳۳۲

مسیر هدایت پیام فاکتور رشد ۱۳۳۷

۲۴-۳ آپوپتوز: مرگ سلولی برنامه ریزی شده ۱۳۴۰

مسیرهای اصلی آپوپتوز ۱۳۴۱

القاء آپوپتوز توسط p53 ۱۳۴۵

مسیرهای MAPK هم مرگ سلولی و هم بقا سلولی را تنظیم

می کنند ۱۳۴۷

۲۴-۴ سرطان ۱۳۴۷

اونکوژن ها و تومورهای فرونشاننده تومور ۱۳۴۷

خصوصیات سلول های سرطانی ۱۳۵۱

برای ایجاد سرطان نیاز به جهش های متعدد می باشد ۱۳۵۵

هتروژنیته ژنتیکی و بیوشیمیایی سرطان ها ۱۳۵۷

جهش زها و تسریع کننده ها سبب سرطان می شوند ۱۳۵۷

آنالیز بیوشیمیایی سرطان های خاص ۱۳۵۷

۲۵ هضم و جذب مواد غذایی پایه

۱۳۶۳

مفاهیم کلیدی

۲۵-۱ مقدمه ۱۳۶۴

انواع مواد مغذی ۱۳۶۴

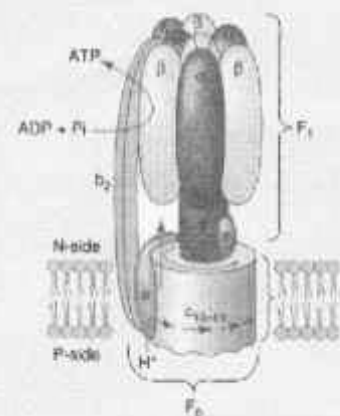
- ۲۶-۲ ارزیابی سوء تغذیه ۱۴۱۰
- ۲۶-۳ میزان مصرف غذایی مرجع ۱۴۱۱
- ۲۶-۴ ویتامین‌های محلول در چربی ۱۴۱۳
- ویتامین A از کارتنوئیدهای گیاهی مشتق می‌شود ۱۴۱۳
- سنتز ویتامین D نیاز به نور خورشید دارد ۱۴۱۷
- ویتامین E مخلوطی از توکوفرول‌ها و توکوتری‌نول‌ها می‌باشد ۱۴۲۲
- ویتامین K یک مشتق کینونی است ۱۴۲۴
- ۲۶-۵ ویتامین‌های محلول در آب ۱۴۲۶
- ۲۶-۶ ویتامین‌های محلول در آب آزادکننده انرژی ۱۴۲۷
- تیامین تولید کوآنزیم تیامین پیروفسفات می‌کند ۱۴۲۷
- ریبوفلاوین کوآنزیم‌های FAD و FMN را تولید می‌کند ۱۴۳۰
- نیاسین تولید کوآنزیم‌های NAD و NADP می‌کند ۱۴۳۱
- پیریدوکسین (ویتامین B₆) تولید کوآنزیم پیریدوکسال فسفات می‌کند ۱۴۳۲
- اسید پانتوتنیک و بیوتین تولید کوآنزیم‌هایی می‌کنند که در متابولیسم انرژی نقش دارند ۱۴۳۳
- اسید α-لیبویک نقش‌های متعددی را در بدن ایفاء می‌کند ۱۴۳۳
- ۲۶-۷ ویتامین‌های محلول در آب خوشساز ۱۴۳۴
- اسید فولیک به صورت تتراهیدروفولات در متابولیسم یک-کرنه فعالیت دارد ۱۴۳۴
- ویتامین B₁₂ (کوبالامین) حاوی کبالت در یک حلقه تتراپیرولی است ۱۴۳۸
- ۲۶-۸ سایر ویتامین‌های محلول در آب ۱۴۳۹
- اسید آسکوربیک در واکنش‌های احیاء و هیدروکسیلاسیون فعالیت دارد ۱۴۳۹
- کولین و کارنی‌تین فعالیت‌های متعددی را برعهده دارند ۱۴۴۲
- ۲۶-۹ موادمعدنی اصلی ۱۴۴۳
- کلسیم نقش‌های فیزیولوژیکی متعددی دارد ۱۴۴۳
- منیزیم برای بسیاری از آنزیم‌ها لازم می‌باشد ۱۴۴۴
- ۲۶-۱۰ مواد معدنی کمیاب ۱۴۴۵
- کمبود آهن سبب کم‌خونی و کاهش صلاحیت ایمنی می‌شود ۱۴۴۵
- یُد در داخل هورمون‌های تیروئیدی قرار داده می‌شود ۱۴۵۱

۲۷ درشت مغذی‌ها: اثرات متابولیکی و مفاهیم سلامتی ۱۴۶۱

- مفاهیم کلیدی
- ۲۷-۱ مقدمه ۱۴۶۲
- ۲۷-۲ متابولیسم انرژی ۱۴۶۲
- محتوای انرژی مواد غذایی اساساً برحسب کیلوکالری اندازه‌گیری می‌شود ۱۴۶۲
- مصرف انرژی تحت تأثیر چهار عامل قرار دارد ۱۴۶۳
- ۲۷-۳ متابولیسم پروتئین ۱۴۶۳
- پروتئین غذایی نقش‌های مختلفی، از جمله تولید انرژی، را ایفاء می‌کند ۱۴۶۳
- تعادل نیتروژنی، دریافت نیتروژن را با دفع آن مرتبط می‌سازد ۱۴۶۴
- اسیدهای آمینه غذایی می‌بایست در رژیم غذایی موجود باشند ۱۴۶۴
- صرفه‌جویی پروتئینی بستگی به محتوای کربوهیدراتی و چربی غذایی دارد ۱۴۶۶
- نیازهای پروتئینی افراد بالغ طبیعی ۱۴۶۶
- در زمان رشد و بیماری، نیاز به پروتئین افزایش می‌یابد ۱۴۶۶
- ۲۷-۴ سوءتغذیه پروتئین-انرژی ۱۴۶۸
- ۲۷-۵ دریافت مازاد پروتئین-انرژی ۱۴۷۰
- چاقی وابسته به عوامل غذایی و عوامل ژنتیکی است ۱۴۷۰
- چاقی، مقاومت به انسولین، سندروم متابولیک و دیابت نوع ۱۴۷۲

- گیاهی برطرف می‌شود ۱۴۸۳
 فیبر با هر منبعی خواستنی است ۱۴۸۳
 توصیه‌های غذایی ۱۴۸۴
 ۲۷-۱۰ نوتریژنتیک و ترکیب غذایی ۱۴۸۶
 واژه‌های کلیدی ۱۴۸۸
- چاقی تأثیرات قابل توجهی بر سلامتی دارد ۱۴۷۵
 ۲۷-۶ کربوهیدرات‌ها ۱۴۷۶
 ۲۷-۷ چربی‌ها ۱۴۷۷
 ۲۷-۸ فیبر ۱۴۷۹
 ۲۷-۹ ترکیب درشت‌مغذی‌های غذایی ۱۴۸۰
 ترکیب رژیم غذایی بر کلسترول سرمی تأثیر دارد ۱۴۸۰
 ۱۴۸۲ کربوهیدرات‌ها، شاخص گلیسمیک و بار گلیسمیک
 نیازهای غذایی به پروتئین با مخلوط سبزیجات و پروتئین‌های
- نمایه ن-۱

www.Lehninger.ir



بیوانرژی، میتوکندرها و متابولیسم اکسیداتیو

- ۱۴-۱ • سیستم‌های تولیدکننده-انرژی و مصرف‌کننده-انرژی، ۷۳۲
- ۱۴-۲ • ارتباطات ترمودینامیکی و اجزاء غنی از انرژی، ۷۳۴
- ۱۴-۳ • منابع و سرنوشت‌های استیل کوآنزیم-A، ۷۴۱
- ۱۴-۴ • چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک، ۷۴۶
- ۱۴-۵ • ساختمان و بخش‌بندی توسط غشاء‌های میتوکندریایی، ۷۵۶
- ۱۴-۶ • زنجیر انتقال الکترون، ۷۵۹
- ۱۴-۷ • فسفریلاسیون اکسیداتیو، ۷۷۴
- ۱۴-۸ • غشاء داخلی میتوکندری حاوی سیستم‌های انتقال سوپراکسید، ۷۸۱
- ۱۴-۹ • ژن‌های میتوکندریایی و بیماری‌ها، ۷۸۹
- ۱۴-۱۰ • گونه‌های واکنشگر اکسیژن، ۷۹۱
- ۱۴-۱ • ارتباطات بالینی
- ۱۴-۱ • کمبود پیرووات دهیدروژناز، ۷۴۶
- ۱۴-۲ • کمبود فوماراز، ۷۵۱
- ۱۴-۳ • مسمومیت با سیانید، ۷۷۵
- ۱۴-۴ • نورویاتی بینایی ارثی لیر، ۷۹۰
- ۱۴-۵ • میوپاتی‌های میتوکندریایی ناشی از جهش‌هایی در ژن‌های tRNA میتوکندریایی، ۷۹۰
- ۱۴-۶ • عدم تحمل فعالیت در مبتلایان به جهش در سیتوکروم b، ۷۹۱
- ۱۴-۷ • NADPH اکسیداز (NOX) در سلامتی و بیماری، ۷۹۴
- ۱۴-۸ • آسیب میوکارد به واسطه پرفیوژن مجدد، ۷۹۵

مفاهیم کلیدی

- انرژی در موجودات زنده با اکسیداسیون سوخت‌های متابولیک حفظ و به صورت پیوند پر-انرژی ATP جهت فراهم‌سازی انرژی مورد نیاز واکنش‌های بیوسنتتیک، انقباض عضلانی و انتقال فعال ذخیره می‌شود.
- انرژی آزاد گیبس جهت یک واکنش آنزیمی را پیش‌بینی می‌کند و با ثابت تعادل در ارتباط است.
- پیرووات به عنوان محصول انتهای کاتابولیسم گلوکز، به طریق اکسیداتیو توسط کمپلکس پیرووات دهیدروژنازی به استیل-کوآ دکربوکسیله می‌شود که تحت تنظیم قرار دارد.
- استیل-کوآ به عنوان محصول انتهای کاتابولیسم کربوهیدرات، لیپید و پروتئین، در چرخه اسید سیتریکی اکسیده می‌شود که در ماتریکس میتوکندری وجود دارد و تولید NADH و FADH₂ می‌کند.
- NADH و FADH₂ توسط زنجیر انتقال الکترونی اکسیده می‌شود که به صورت چهار کمپلکس آنزیمی بزرگ در غشاء داخلی میتوکندری سازماندهی شده است و این اکسیداسیون با انتقال الکترون‌ها طی چندین مرحله تا اکسیژن به عنوان گیرنده نهایی الکترون صورت می‌پذیرد.
- انرژی که طی واکنش‌های اکسیداتیو زنجیر انتقال الکترون آزاد می‌شود،

زنجیر انتقال الکترون، ATP سنتاز و RNA ریبوزومی میتوکندریایی را کد می‌کند، بیماری در نتیجه جهش ژن‌های میتوکندریایی حاصل می‌شود. انتقال مرحله به مرحله الکترون‌ها از اکسیژن منجر به تولید آنیون‌های سوپراکسید (O_2^-)، پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و رادیکال‌های آزاد هیدروژن ($OH\cdot$) می‌شود که از طریق پراکسیداسیون لیپیدی، اکسیداسیون پروتئینی و جهش DNA به سلول آسیب می‌رسانند.

- به صورت یک شیب پروتونی و بار در غرض غشاء داخلی میتوکندری حفظ می‌شود. این شیب سنتز ATP را توسط ATP سنتاز سبب می‌شود. این فرایند را فسفریلاسیون اکسیداتیو گویند.
- سیستم‌های انتقالی موجود در غشاء داخلی میتوکندری حرکت سوسترها و ترکیبات واسطه را به داخل و خارج ماتریکس میتوکندری وساطت می‌کنند.
- میتوکندری‌های پستانداران یک DNA حلقوی بی‌همتا دارند که پروتئین‌های

۱-۱۴ • سیستم‌های تولیدکننده-انرژی و مصرف‌کننده-انرژی

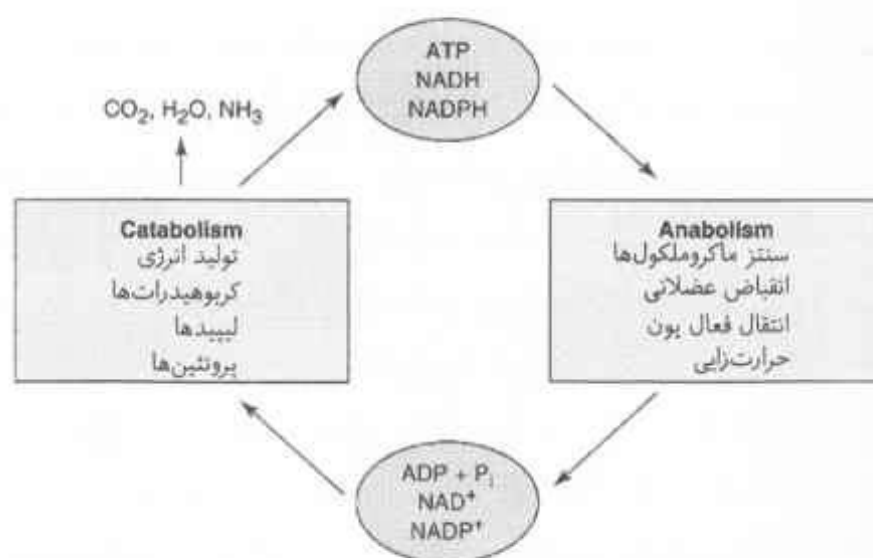
سلول‌های زنده وابسته به یک سیستم پیچیده شدیداً تنظیم‌شده از واکنش‌های تولیدکننده-انرژی و مصرف‌کننده-انرژی تحت عنوان متابولیسم هستند. متابولیسم شامل دو فرایند مخالف، یعنی کاتابولیسم و آنابولیسم، می‌باشد که با یکدیگر تغییرات شیمیایی را تشکیل می‌دهند که مواد غذایی را به اشکال قابل استفاده انرژی و به ملکول‌های بیولوژیکی پیچیده تبدیل می‌کنند. کاتابولیسم مسئول تجزیه مواد غذایی خورده‌شده یا سوخت‌های ذخیره‌شده‌ای نظیر کربوهیدرات، لیپید و پروتئین به اشکال قابل استفاده یا قابل ذخیره‌سازی انرژی می‌باشد. واکنش‌های کاتابولیک عموماً منجر به تبدیل ملکول‌های پیچیده بزرگ به ملکول‌های کوچکتر (نهایتاً H_2O و CO_2) می‌شوند و در پستانداران اغلب نیاز به مصرف O_2 دارند. واکنش‌های مصرف‌کننده-انرژی فعالیت‌های ضروری مختلفی، و در بسیاری از موارد اختصاصی-بافت، نظیر هدایت موج عصبی، انقباض عضلانی، رشد و تقسیم سلولی، را انجام می‌دهند. واکنش‌های کاتابولیک عموماً انرژی را هستند و انرژی که آزاد می‌کنند عموماً به شکل ATP بدام می‌افتد. واکنش‌های اکسیداتیو کاتابولیسم همراه با انتقال اکی‌والان‌های احیاءکننده به کوآنزیم‌های NAD^+ و $NADP^+$ و تولید $NADH$ و $NADPH$ می‌باشند. مسیرهای آنابولیک مسئول بیوسنتز ملکول‌های بزرگ از پیش‌سازهای کوچکتر هستند و نیاز به دریافت انرژی، به شکل ATP یا اکی‌والان‌های احیاءکننده $NADPH$ دارند (شکل ۲۸-۱۰ را ببینید).

ATP سبب برقراری ارتباط بین سیستم‌های تولیدکننده-انرژی و

مصرف‌کننده-انرژی می‌شود

ارتباط بین فعالیت‌های تولیدکننده-انرژی و مصرف‌کننده-انرژی سلول‌ها در شکل ۱-۱۴ شرح داده شده است. انرژی از اکسیداسیون سوخت‌های متابولیکی حاصل می‌شود که معمولاً توسط موجود زنده به صورت کربوهیدرات، لیپید و پروتئین مصرف می‌شود. نسبت هر سوختی که به عنوان منبع انرژی مصرف می‌شود، بستگی به بافت و رژیم غذایی و وضعیت هورمونی موجود زنده دارد. برای مثال، گلبول‌های قرمز بالغ و مغز انسان در حالت تغذیه‌شده تنها از کربوهیدرات به عنوان منبع انرژی استفاده می‌کنند، در حالی که

شکل ۱-۱۴ ارتباطات انرژی بین تولید انرژی (کاتابولیسم) و مصرف انرژی (آنابولیسم). تجزیه اکسیداتیو مواد غذایی یک فرایند انرژی زا است که انرژی آزاد و قدرت احیاءکنندگی را آزاد می‌کند که به ترتیب به صورت ATP و NADH یا NADPH به دام می‌افتند. فرایندهای آنابولیک انرژی‌گیر هستند و از انرژی شیمیایی ذخیره‌شده در ATP و NADPH استفاده می‌کنند.

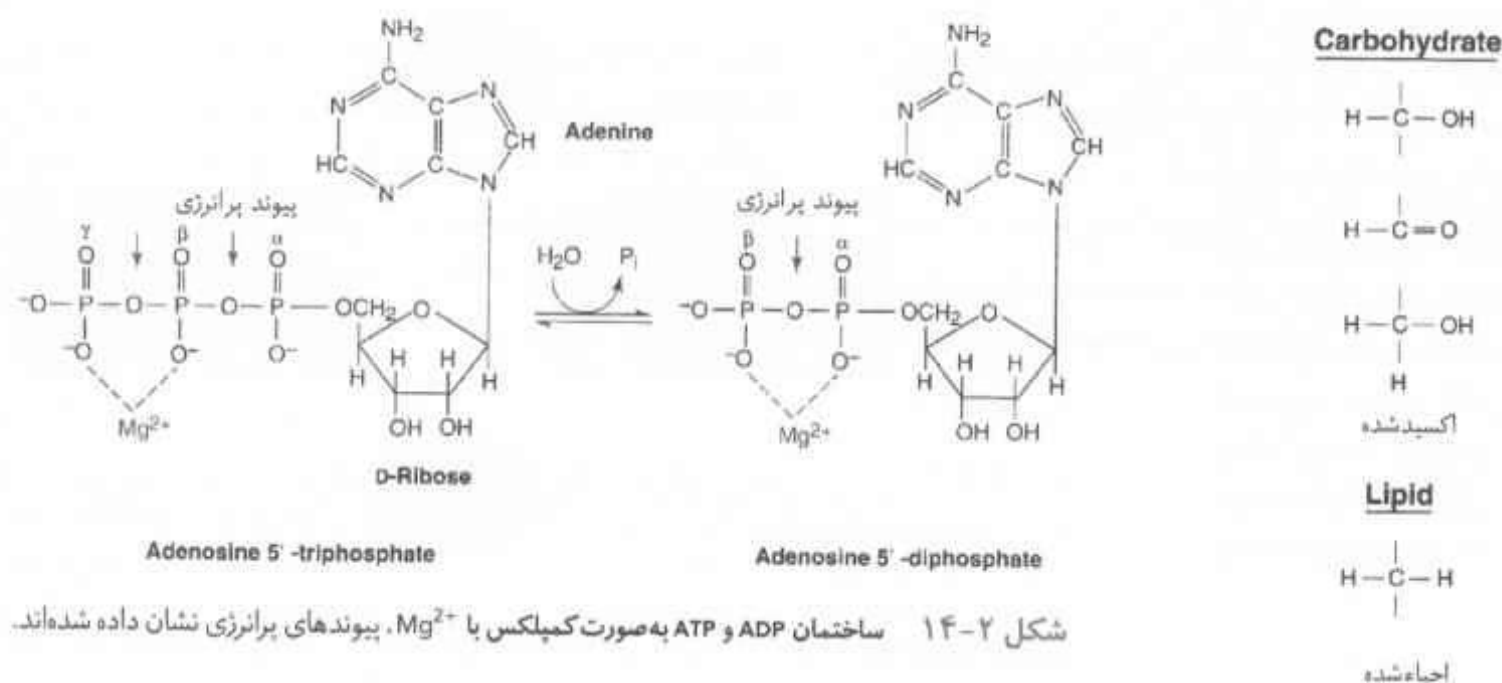


کبد یک فرد دیابتی یا ناشتا اساساً برای رفع نیازهای انرژی خود از اکسیداسیون لیپیدها استفاده می‌کند. انرژی ممکن است طی انجام فعالیت‌های (کارهای) مختلف مرتبط با انرژی مصرف شود که برخی از آنها در شکل ۱-۱۴ نشان داده شده‌اند. توجه داشته باشید که کبد و پانکراس اساساً در فعالیت‌های بیوسنتتیک و ترشحی شرکت دارند، در حالی که عضلات قلبی و اسکلتی در هنگام فعالیت، انرژی متابولیکی را به انرژی مکانیکی تبدیل می‌کنند.

رابط اصلی بین مسیرهای تولیدکننده-انرژی و مصرف‌کننده-انرژی، آدنوزین ۵'-تری فسفات (ATP) می‌باشد (شکل ۲-۱۴). ATP یک نوکلئوتید پورینی (آدنینی) است که در آن آدنین از طریق یک پیوند گلیکوزیدی به D-ریبوز اتصال دارد. سه گروه فسفریل در موقعیت ۵ بخش ریبوز استریفیه شده‌اند. دو گروه فسفریل انتهایی (یعنی، β و γ) پیوندهای فسفوانیدرید پر-انرژی یا پیوندهای با انرژی بالا هستند. سنتز ATP در نتیجه یک فرایند کاتابولیک یا مصرف ATP در یک فرایند مرتبط با انرژی، مستلزم تشکیل و یا هیدرولیز یا انتقال گروه فسفات انتهایی ATP می‌باشد. تحت شرایط فیزیولوژیک، این نوکلئوتید با کاتیون دوظرفیتی نظیر منیزیم شلات می‌شود (ایجاد کمپلکس می‌کند).

NAD⁺ و NADPH در کاتابولیسم و آنابولیسم

بسیاری از فرایندهای کاتابولیکی ماهیت اکسیداتیو دارند، زیرا کربن‌های موجود در سوستراها، شامل کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها، در وضعیت نسبتاً یا شدیداً احیاء شده قرار دارند (شکل ۳-۱۴). اکسی‌والان‌های احیاءکننده توسط آنزیم‌هایی به نام دهیدروژناز به صورت پروتون و الکترون از سوستراها آزاد و به نیکوتینامید آدنین دی نوکلئوتید (NAD^+) انتقال داده شده و تولید NADH می‌کنند (شکل ۲۸-۱۰ را ببینید). اکسی‌والان‌های احیاءکننده NADH به داخل میتوکندری انتقال داده شده و توسط زنجیر انتقال الکترون به O_2 به عنوان گیرنده نهایی الکترون منتقل می‌گردد (ص ۶۷۲). واکنش‌های اکسیداتیو در



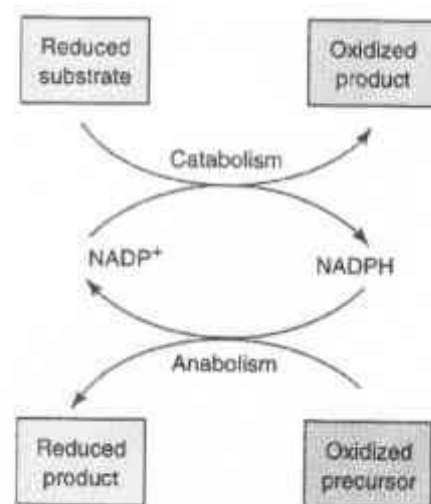
شکل ۱۴-۲ ساختمان ADP و ATP به صورت کمپلکس با Mg^{2+} . پیوندهای پرانرژی نشان داده شده‌اند.

داخل میتوکندری، انرژی را هستند؛ انرژی تولیدی طی فرایندی به نام فسفریلاسیون اکسیداتیو، صرف سنتز ATP می‌شود. واکنش‌های رداکتیو و اکسیداتیو چرخه $\text{NAD}^+ - \text{NADH}$ نقش مرکزی در تبدیل انرژی شیمیایی ترکیبات کربنی موجود در مواد غذایی به پیوندهای فسفوانیدریدی ATP دارد. در ادامه این فصل به جزئیات این فرایند پرداخته خواهد که تبدیل انرژی نامیده می‌شود.

برعکس، آنابولیسم بیشتر یک فرایند رداکتیو (همراه با احیاء) است که طی آن ملکول‌های کوچک با شدت اکسیداسیون بالاتر به ملکول‌های بزرگ پیچیده تبدیل می‌شوند (شکل ۱۴-۴). قدرت احیاءکنندگی مورد استفاده در بیوسنتز ترکیباتی که شدیداً احیاء شده هستند، نظیر اسیدهای چرب، توسط NADPH (ص ۵۲۹) فراهم می‌گردد که شکل ۳ فسفریله NADH می‌باشد.

۱۴-۲ • ارتباطات ترمودینامیکی و اجزاء غنی از انرژی

سلول‌های زنده اشکال مختلف انرژی را به یکدیگر تبدیل می‌کنند و همچنین با محیط خود تبادل انرژی دارند. این واکنش‌ها از اصول ترمودینامیک پیروی می‌کنند. شناخت این اصول درک نحوه رخداد واکنش‌های تولیدکننده-انرژی و مصرف‌کننده-انرژی در یک سلول و نحوه انجام فعالیت‌های کاری مختلف توسط یک موجود زنده را تسهیل می‌کند. براساس قانون اول ترمودینامیک، انرژی نه تولید می‌شود و نه از بین می‌رود. این قانون حفظ انرژی تصریح می‌کند که با وجود تبدیل انرژی از یک شکل به شکل دیگر، ولی انرژی کل سیستم ثابت باقی می‌ماند. برای مثال، انرژی شیمیایی که در یک سوخت متابولیکی نظیر گلوکز در دسترس قرار دارد، طی گلیکولیز به انرژی شیمیایی ATP تبدیل می‌شود. در عضله اسکلتی، انرژی شیمیایی درگیر در پیوندهای فسفاتی غنی از انرژی ATP، طی انقباض



شکل ۱۴-۴ انتقال اکی‌والان‌های احیاءکننده طی کاتابولیسم و آنابولیسم با استفاده از NADH و NADPH .

عضلاتی به انرژی مکانیکی تبدیل می‌شود. در هنگام سنتز ATP، انرژی یک شیب الکترو-شیمیایی اسموتیک پروتون‌ها در عرض غشاء میتوکندری به انرژی شیمیایی تبدیل می‌شود. قانون دوم ترمودینامیک مربوط به آنتروپی است. آنتروپی که با S نشان داده می‌شود، معیار یا نشانگری از شدت بی‌نظمی یا تصادفی بودن یک سیستم است. آنتروپی به صورت انرژی در یک سیستم در نظر گرفته می‌شود که برای انجام کار مفید در دسترس قرار ندارد. تمامی فرایندها، شیمیایی یا بیولوژیکی، تمایل دارند تا به سمت حالتی با حداکثر آنتروپی پیشرفت کنند. لذا سیستم‌های زنده‌ای که شدیداً منظم هستند، هرگز در تعادل با محیط خود قرار ندارند، زیرا تعادل در یک سیستم زمانی حاصل می‌شود که تصادفی بودن یا بی‌نظمی (آنتروپی) حداکثر باشد. بنابراین، در سیستم‌های بیولوژیکی، تعیین مقدار آنتروپی غیرممکن است، زیرا این سیستم‌ها به ندرت در تعادل می‌باشند. برای سادگی و به خاطر کاربرد ذاتی آن در این موضوعات، کمیتی تحت عنوان انرژی آزاد انتخاب شده است.

انرژی آزاد انرژی در دسترس برای انجام کار مفید است

انرژی آزاد (با G یا انرژی آزاد گیبس^۱ نشان داده می‌شود) یک سیستم آن قسمتی از انرژی کل است که برای انجام کار مفید در دسترس قرار دارد. این انرژی به صورت زیر تعریف می‌شود

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

در این رابطه، برای سیستمی که در یک درجه حرارت و فشار ثابت به سمت تعادل می‌رود، ΔG تغییر انرژی آزاد، ΔH تغییر انتالپی یا محتوای گرمایی، T درجه حرارت مطلق، و ΔS تغییر در آنتروپی است. در صورتی که ΔG یک واکنش برابر صفر باشد، فرایند در تعادل است و هیچ جریان خالصی در هیچ جهت وجود ندارد. به علاوه، هر فرایندی که یک ΔG (تغییر انرژی آزاد) منفی دارد، به طور خود به خودی در جهت نوشته شده تا رسیدن به تعادل پیشرفت می‌کند که تا حدودی علت آن افزایش آنتروپی یا بی‌نظمی در سیستم می‌باشد. چنین فرایندی، انرژی آزاد می‌کند و انرژی را^۲ می‌باشد. فرایندی که ΔG مثبت دارد، به طور خود به خودی در جهت عکس نوشته شده پیشرفت می‌کند. برای اینکه این فرایند به سمت تعادل پیشرفت کند، لازم است انرژی از منبع دیگری به آن داده شود. این فرایند را انرژی گیر^۳ گویند. توجه داشته باشید که علامت و میزان ΔG سرعت واکنش را پیش‌بینی نمی‌کند. سرعت انجام یک واکنش وابسته به انرژی آزاد فعال‌سازی، و نه بزرگی ΔG ، می‌باشد. به علاوه، تغییر در انرژی آزاد یک فرایند بیوشیمیایی، بدون توجه به مسیر یا مکانیسم مورد استفاده برای رسیدن به حالت نهایی، یکسان می‌باشد. تغییر در انرژی آزاد یک واکنش شیمیایی با ثابت تعادل ارتباط دارد. برای مثال، یک واکنش ممکن است به صورت زیر تعریف شود:



1. Gibbs free energy

2. Exergonic

3. Endergonic

جدول ۱-۱۴ • مقادیر $\Delta G^{0'}$ و K_{eq}

K_{eq}	$\Delta G^{0'}$ (kcal/mol)	$\Delta G^{0'}$ (kJ/mol)
10^{-4}	۵٫۴۶	۲۲٫۸
10^{-3}	۴٫۰۹	۱۷٫۱
10^{-2}	۲٫۷۳	۱۱٫۴
10^{-1}	۱٫۳۶	۵٫۷
۱	۰	۰
۱۰	-۱٫۳۶	-۵٫۷
10^2	-۲٫۷۳	-۱۱٫۴
10^3	-۴٫۰۹	-۱۷٫۱
10^4	-۵٫۴۶	-۲۲٫۸

که در آن ثابت تعادل به صورت زیر بیان می‌شود

$$K_{eq} = [C][D]/[A][B]$$

تحت شرایط استاندارد، وقتی مواد واکنشگر و محصولات در ابتدا با غلظت ۱ M وجود دارند، در فشار ۱ Atm و $[H^+] = 10^{-7}$ M یا pH برابر صفر، تغییر انرژی آزاد استاندارد به صورت $\Delta G^{0'}$ تعریف می‌شود. بیوشیمیدان‌ها این تعریف را طوری تغییر داده‌اند که انرژی آزاد استاندارد در $pH 7.0$ ($[H^+] = 10^{-7}$ M) محاسبه شود که عموماً واکنش‌های بیولوژیکی در آن انجام می‌شوند. تحت این شرایط، تغییر انرژی آزاد به صورت $\Delta G^{0'}$ و K'_{eq} بیان می‌شود. از آنجایی که در حالت تعادل $\Delta G^{0'}$ برابر صفر است، رابطه زیر را می‌توان بیان نمود:

$$\Delta G^{0'} = -RT \ln K'_{eq}$$

که در آن R ثابت گازها است که برابر $1.987 \text{ cal/mol} \times ^\circ K$ یا $8.134 \text{ J/mol} \times ^\circ K$ ، برحسب این که تغییر انرژی آزاد حاصل برحسب کالری (cal) یا ژول (J) در هر مول بیان می‌شود، و T درجه حرارت مطلق برحسب کلوین (K) می‌باشد.

لذا در صورتی که ثابت تعادل تعیین می‌شود، تغییر انرژی آزاد استاندارد ($\Delta G^{0'}$) نیز قابل محاسبه است. ارتباط بین $\Delta G^{0'}$ و K_{eq} در جدول ۱-۱۴ آورده شده است. وقتی ثابت تعادل کمتر از ۱ است، واکنش انرژی‌گیر بوده و $\Delta G^{0'}$ مثبت می‌باشد. وقتی ثابت تعادل بیش از ۱ است، واکنش انرژی‌زا است و $\Delta G^{0'}$ منفی می‌باشد.

همان‌طور که اشاره شد، $\Delta G^{0'}$ یک واکنش انرژی آزاد قابل دسترسی موجود در یک واکنش را در زمانی نشان می‌دهد که سوسترها و محصولات با غلظت‌های ۱ M وجود دارند. این حالت در سلول‌ها مشاهده نمی‌شود، زیرا بندرت بیوملکول‌ها با غلظت ۱ M وجود دارند. لذا بیان براساس غلظت داخل سلولی واقعی سوسترها و مواد، دیدگاه‌هایی را در خصوص کار قابل انجام در یک واکنش فراهم می‌سازد. بیان ΔG در هر غلظتی از سوستر یا محصول، شامل تغییر انرژی برای غلظت ۱ M سوستر و محصول جهت رسیدن به تعادل ($\Delta G^{0'}$) و تغییر انرژی جهت رسیدن به غلظت ۱ M سوسترها و محصولات می‌باشد.

$$\Delta G = \Delta G^{0'} + RT \ln ([C][D]/[A][B])$$

برای مثال، در یک سلول عضلانی غلظت $ATP = 8.1 \text{ mM}$ ، $ADP = 0.93 \text{ mM}$ و $P_i = 8.1 \text{ mM}$ وجود دارد. در صورتی که $\Delta G^{0'}$ برای واکنش $ATP + HOH \rightleftharpoons ADP + P_i$ برابر 32.1 kJ/mol در $37^\circ C$ ، $pH 7.4$ باشد، آنگاه ΔG واکنش کلی برابر است با

$$\Delta G = \Delta G^{0'} + RT \ln ([ADP][P_i]/[ATP])$$

$$\Delta G = \Delta G^{0'} + RT \ln (0.93 \times 10^{-3})$$

$$\Delta G = -32.1 \text{ kJ/mol} + (-17.5 \text{ kJ/mol}) = -49.6 \text{ kJ/mol}$$

این محاسبات نشان می‌دهند که در مقایسه با حالتی که توسط میزان $\Delta G^{0'}$ نشان داده می‌شود، میزان انرژی آزاد برای انجام کار در عضله به میزان قابل توجهی بیشتر می‌باشد. به علاوه، سنتز ATP در سلول‌های عضله تحت این شرایط، واکنش عکس، نیاز به $+50.1 \text{ kJ/mol}$ انرژی خواهد داشت.

در مسیرهای متابولیکی تولیدکننده-انرژی و مصرف‌کننده-انرژی، تغییرات انرژی آزاد واکنش‌های آنزیمی مجزا، از نوع جمع‌شونده می‌باشند. برای مثال،



$$\Delta G^{0'}_{A \rightarrow D} = \Delta G^{0'}_{A \rightarrow B} + \Delta G^{0'}_{B \rightarrow C} + \Delta G^{0'}_{C \rightarrow D}$$

با وجود اینکه هر کدام از واکنش‌های آنزیمی مجزای یک توالی ممکن است یک تغییر انرژی آزاد مثبت داشته باشند، تا زمانی که جمع کل تغییرات انرژی-آزاد منفی است، این مسیر پیشرفت خواهد نمود. راه دیگر بیان این اصل این است که واکنش‌های آنزیمی با تغییرات انرژی-آزاد مثبت ممکن است با واکنش‌های دارای تغییرات انرژی-آزاد منفی جفت شوند و یا قابل انجام باشند. در یک مسیر متابولیکی نظیر گلیکولیز، واکنش‌های مختلفی دارای مقادیر $\Delta G^{0'}$ مثبت یا $\Delta G^{0'}$ نزدیک به صفر می‌باشند، در حالی که سایر واکنش‌ها مقادیر $\Delta G^{0'}$ بزرگ و منفی دارند که کل مسیر را قابل انجام می‌کنند. نکته قطعی این است که جمع مقادیر $\Delta G^{0'}$ تمامی واکنش‌ها در یک مسیر می‌بایست منفی باشد تا چنین مسیری از نظر ترمودینامیکی عملی باشد. همانند تمامی واکنش‌های شیمیایی، واکنش‌های آنزیمی مجزای موجود در یک مسیر متابولیکی یا یک مسیر در مجموع، در صورتی که غلظت واکنشگرها (سوبستراها) از غلظت محصولات تجاوز کند، تسهیل خواهد شد.

ارزش کالریک اجزاء غذایی

حی اکسیداسیون مرحله به مرحله کامل گلوکز که سوخت متابولیکی اصلی سلول‌ها است، میزان زیادی انرژی در دسترس قرار می‌گیرد. این موضوع در واکنش زیر نشان داده شده است



وقتی این فرایند تحت شرایط هوایی در اکثر سلول‌ها رخ می‌دهد، احتمال دارد تقریباً نیمی از این انرژی «قابل دسترسی» به صورت ۳۸ ملکول ATP حفظ شود^۱. مقادیر کالریک برای اکسیداسیون سایر سوخت‌های متابولیکی در جدول ۲-۱۴ فهرست شده‌اند. کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها (اسیدهای آمینه) یک میزان کالری $16-12 \text{ kJ/g}$ را دارند، در حالی که این میزان برای لیپیدها (یعنی، پالمیتات، یک اسید چرب زنجیر بلند، یا یک تری‌آسیل‌گلیسرول) تقریباً سه

۱. همان‌طور که در صفحه ۸۰۲ نیز آورده شده است. ۳۲ ملکول صحیح است. مترجم

جدول ۲-۱۴ • تغییرات انرژی آزاد و مقادیر کالریک برای متابولیسم کامل سوخت‌های متابولیکی مختلف

ترکیب	وزن ملکولی	ΔG°		ارزش کالریک	
		kcal/mol	kJ/mol	kcal/g	kJ/g
گلوکز	۱۸۰	-۶۸۴	-۲,۸۶۴	۳,۸۱	۱۵,۹
لاکتات	۹۰	-۳۲۵	-۱,۳۶۱	۳,۶۲	۱۵,۱
پالمیتات	۲۵۶	-۲,۳۹۳	-۹,۹۸۷	۹,۳۰	۳۸,۸
تری‌پالمیتین	۸۰۹	-۷,۶۱۲	-۳۱,۷۷۲	۹,۳۰	۳۸,۸
گلیسین	۷۵	-۲۳۳	-۹۷۶	۳,۱۲	۱۳,۰

برابر بیشتر می‌باشد. علت کسب انرژی بیشتر از لیپیدها نسبت به کربوهیدرات‌ها یا پروتئین‌ها مربوط به وضعیت اکسیداسیون متوسط اتم‌های کربن موجود در این مواد است. در مقایسه با لیپیدها، اتم‌های کربن موجود در کربوهیدرات‌ها به میزان بیشتری اکسیده (یا کمتری احیاء شده) هستند (شکل ۳-۱۴ را ببینید). لذا طی تجزیه متوالی لیپیدها، اکسی‌والان‌های احیاءکننده بیشتری نسبت به کربوهیدرات‌ها قابل استخراج خواهد بود (یک اکسی‌والان احیاءکننده به صورت پروتون به اضافه یک الکترون، یعنی $H^+ + e^-$ تعریف می‌شود).

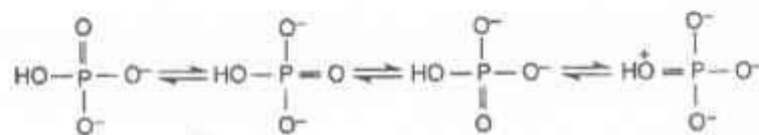
ترکیبات براساس انرژی حاصل از هیدرولیز گروه‌های اختصاصی

طبقه‌بندی می‌شوند

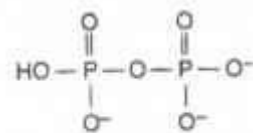
دو گروه فسفریل انتهایی ATP پیوندهای پر-انرژی هستند، زیرا انرژی آزاد هیدرولیز یک پیوند فسفوانیدریدی بسیار بیشتر از انرژی مربوط به یک استر فسفات ساده می‌باشد. پر-انرژی مترادف با پایداری پیوند شیمیایی موردنظر نیست و اشاره به انرژی مورد نیاز برای شکستن آن نیز ندارد. مفهوم ترکیبات پر-انرژی به معنی آن است که محصولات حاصل از تجزیه هیدرولیتیک آنها اشکال پایدارتری نسبت به ترکیب ابتدایی هستند. به عنوان یک قاعده، استرهای فسفات (ترکیبات کم-انرژی) مقادیر ΔG° هیدرولیز 42 kJ/mol را دارند، در حالی که پیوندهای پر-انرژی دارای مقادیر ΔG° منفی $63-21 \text{ kJ/mol}$ هستند. استرهای فسفات، نظیر گلوکز ۶-فسفات و گلیسرول ۳-فسفات، ترکیبات کم-انرژی هستند.

دلایل مختلفی برای این موضوع وجود دارد که چرا برخی ترکیبات یا آرایش‌های پیوندی غنی از انرژی هستند. اول، محصولات هیدرولیز یک پیوند پر-انرژی ممکن است بیش از یک شکل رزونانس نسبت به ملکول پیش‌ساز داشته باشد. اشکال رزونانسی محتمل‌تر که یک ملکول می‌تواند داشته باشد، آن ملکول را تثبیت خواهند کرد. اشکال رزونانس فسفات معدنی (P_i) در شکل ۵-۱۴ نشان داده شده‌اند. اشکال رزونانس کمتری را می‌توان برای ATP یا پیروفسفات (PP_i) نسبت به (P_i) نوشت.

دوم، بسیاری از آرایش‌های پیوندی پر-انرژی حاوی گروه‌هایی از بارهای الکترواستاتیک



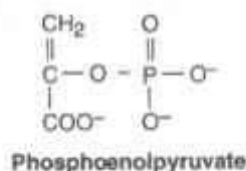
(a) اشکال رزونانس فسفات



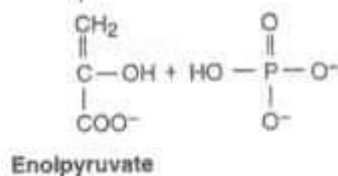
(b) ساختمان پیروفسفات

شکل ۵-۱۴ (a) اشکال رزونانس فسفات. (b) ساختمان پیروفسفات.

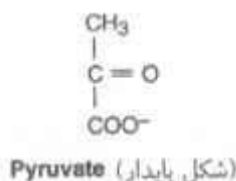
مشابه در نزدیک یکدیگر می‌باشند. همانند دفع یکدیگر بارها، هیدرولیز بعدی پیوندهای پر-انرژی شدیداً باردار، این دافعه را کمتر کرده و سبب پایداری بیشتر محصولات هیدرولیز می‌شود. سوم، هیدرولیز برخی پیوندهای پر-انرژی منجر به تولید یک ترکیب ناپایدار می‌شود که ممکن است به‌طور خودبه‌خودی ایزومریزه شده و ترکیب پایدارتری را به وجود آورد. هیدرولیز فسفوانول پیرووات مثالی از این نوع ترکیب است (شکل ۶-۱۴). ΔG^0 ایزومریزاسیون قابل توجه می‌باشد و محصول نهایی، در این حالت پیرووات، پایداری بسیار بیشتری دارد. بالاخره، در صورتی که محصولات هیدرولیز یک پیوند پر-انرژی یک اسید تفکیک نشده باشد، جدایی پروتون و سپس بافری شدن آن ممکن است در ΔG^0 کل واکنش هیدرولیتیک تأثیر داشته باشد. به‌طور کلی، هر خصوصیت یا فرایندی که این محصولات هیدرولیز را پایدار کند، تمایل به اعطاء یک خصوصیت پر-انرژی به آن ترکیب دارد. خصوصیت پر-انرژی آدنوزین منوفسفات ۳'، ۵'-حلقوی (cAMP) با این واقعیت مرتبط است که پیوند فسفودی استری آن به دلیل برقراری پل‌های ارتباطی با موقعیت‌های ۳' و ۵' موجود بر روی ریبوز، تحت کشش قرار دارد. خصوصیت پر-انرژی استر تیولی ترکیباتی نظیر استیل کوآ یا سوکسینیل کوآ از خصوصیت نسبتاً اسیدی این گروه تیولی حاصل می‌شود. لذا پیوند تیواستری استیل کوآ از نظر انرژی تقریباً معادل یک پیوند فسفوانیدریدی است.



$$\Delta G^0 = -61.9 \text{ kJ/mol} \quad \text{HOH} \\ (-14.8 \text{ kcal/mol})$$



ایزومریزاسیون خودبه‌خودی



شکل ۶-۱۴ هیدرولیز فسفوانول پیرووات که آزادسازی انرژی آزاد را نشان می‌دهد.

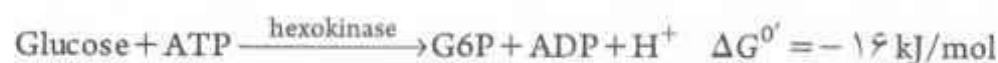
تغییرات انرژی-آزاد را می‌توان از واکنش‌های آنزیمی جفت‌شده تعیین نمود

تعیین ساده میزان ΔG^0 هیدرولیز فسفات انتهایی ATP مشکل است، زیرا K_{eq} واکنش به میزان زیادی به سمت راست می‌باشد.



هر چند، ΔG^0 هیدرولیز ATP به‌طور غیرمستقیم براساس ماهیت جمعی تغییرات انرژی-آزاد مورد بحث در بالا تعیین می‌شود. از اینرو، انرژی آزاد هیدرولیز ATP با افزودن ΔG^0 یک واکنش مصرف‌کننده ATP نظیر هگزوکیناز به ΔG^0 واکنشی تعیین می‌شود

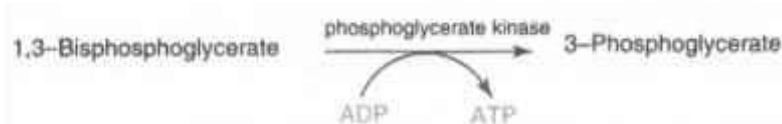
که فسفات را از محصول واکنش هگزوکینازی، یعنی گلوکز ۶-فسفات (G6P) جدا می‌کند که در اینجا نشان داده شده است



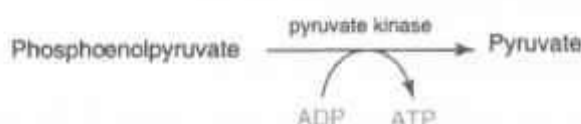
انرژی‌های آزاد هیدرولیز سایر ترکیبات پر-انرژی دیگر، به طریق مشابهی تعیین می‌گردد.

انرژی‌های پیوندی پر-انرژی گروه‌های مختلف را می‌توان از یک ترکیب به ترکیب دیگر انتقال داد

ترکیبات پر-انرژی می‌توانند در حضور آنزیم مناسب، گروه‌های مختلفی را به طریقی به یک ترکیب گیرنده انتقال دهند که از نظر ترمودینامیکی قابل انجام باشد. ترکیبات واسطه پر-انرژی گلیکولیز، ۱،۳-بیس فسفوگلیسرات و فسفوانول پیرووات، می‌توانند بخش‌های فسفات پر-انرژی خود را به ترتیب طی واکنش‌های فسفوگلیسرات کیناز و پیرووات کیناز به ADP انتقال دهند. مقادیر $\Delta G^{0'}$ این واکنش‌ها به ترتیب برابر ۱۸٫۸- و ۳۱٫۳ kJ/mol- است و به همین دلیل انتقال فسفات «پر-انرژی» از نظر ترمودینامیکی ممکن است و نتیجه سنتز ATP می‌باشد. ATP می‌تواند گروه فسفریل انتهایی خود را انتقال داده تا ترکیبی با خصوصیت پر-انرژی نسبتاً مشابه (یعنی، کراتین فسفات موجود در واکنش کراتین کینازی

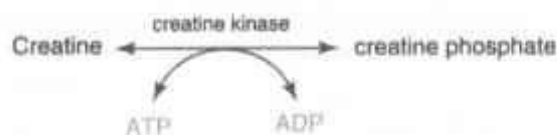


$$\Delta G^{0'} = -18.8 \text{ kJ/mol} (-4.5 \text{ kcal/mol})$$



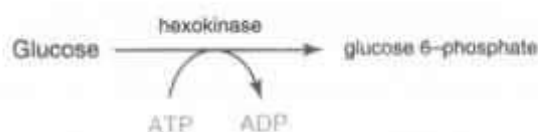
$$\Delta G^{0'} = -31.3 \text{ kJ/mol} (-7.5 \text{ kcal/mol})$$

(a)



$$\Delta G^{0'} = +6.3 \text{ kJ/mol} (+1.5 \text{ kcal/mol})$$

(b)

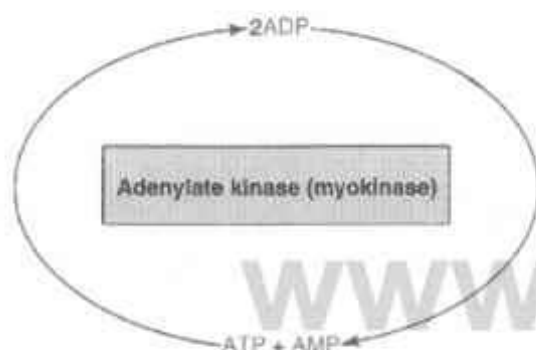


$$\Delta G^{0'} = -16.7 \text{ kJ/mol} (-4.0 \text{ kcal/mol})$$

(c)

شکل ۷-۱۴ مثال‌هایی از واکنش‌هایی که همراه با انتقال فسفات «پر-انرژی» هستند.

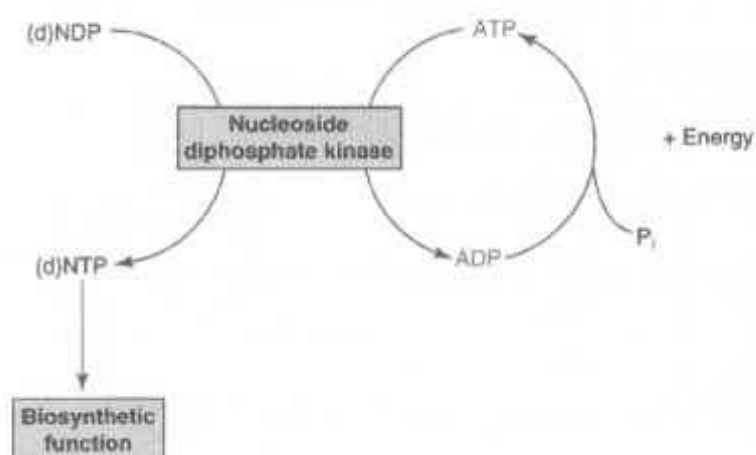
[شکل ۷-۱۴] یا ترکیباتی با میزان انرژی اساساً پایین تر نظیر گلوکز ۶- فسفات تولیدی در واکنش هگزوکیناز حاصل گردد (شکل ۷-۱۴). این نوع انتقال در برقراری ارتباط بین مسیرهای متابولیکی تولیدکننده-انرژی و مصرف کننده-انرژی در موجودات زنده مهم می باشند. با وجود اینکه نوکلئوتیدهای آدینی اساساً در تولید یا حفظ انرژی دخالت دارند، نوکلئوزید تری فسفات های مختلفی، شامل ATP، در انتقال انرژی طی مسیرهای بیوسنتیک نقش دارند. نوکلئوتید گوانینی GTP منبع انرژی در گلوکونئوز و سنتز پروتئین است، در حالی که UTP (اوراسیلی) و CTP (سیتیدینی) به ترتیب در سنتز گلیکوژن و لیپیدها مصرف می شوند (برای ساختمان، ص ۳۶ را ببینید). انرژی موجود در پیوندهای فسفاتی ATP ممکن است توسط نوکلئوزید دی فسفات کیناز یا نوکلئوزید منوفسفات کیناز به سایر نوکلئوتیدها انتقال یابد (شکل ۸-۱۴). دو نوکلئوزید دی فسفات طی واکنش های نوکلئوزید منوفسفات کینازی مختلف، نظیر واکنش آدنیلات کیناز، به یک نوکلئوزید تری فسفات و یک نوکلئوزید منوفسفات تبدیل می شوند (شکل ۹-۱۴). لذا پیوند فسفات پر-انرژی انتهایی ATP ممکن است به نوکلئوتیدهای مناسب انتقال یافته و در فرایندهای بیوسنتیک مختلف مصرف شوند.



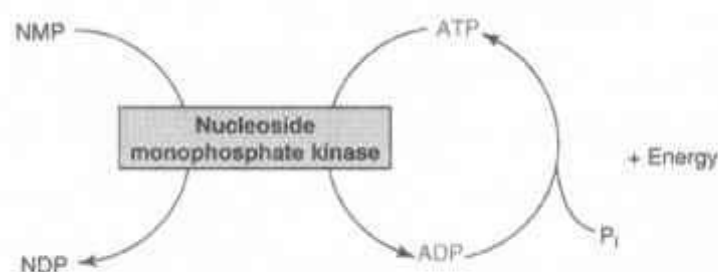
شکل ۹-۱۴ واکنش آدنیلات کیناز (میوکیناز).

۱۴-۳ • منابع و سرنوشت های استیل کوآنزیم آ

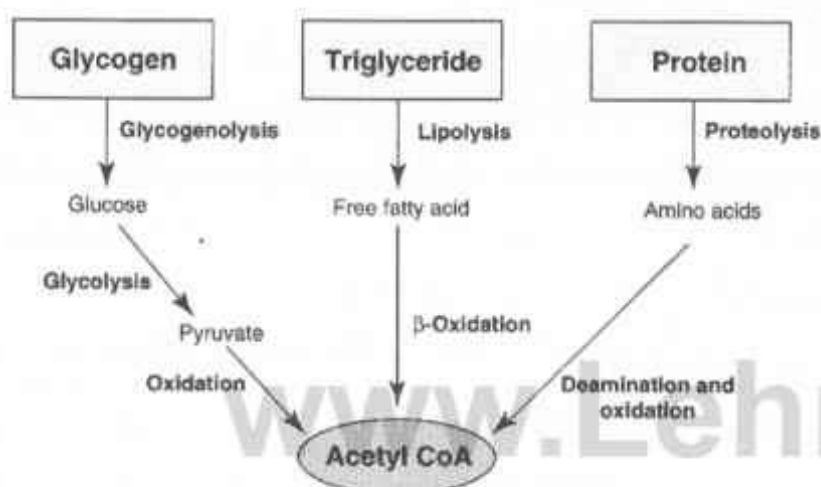
گروه استاتی که به عنوان منبع سوخت چرخه اسید تری کربوکسیلیک (TCA) عمل می کند، از مسیرهای متابولیکی تولیدکننده-انرژی اصلی سلول ها حاصل می شود. این مسیرها شامل اکسیداسیون اسیدهای چرب زنجیر بلند توسط β -اکسیداسیون، تجزیه کربوهیدرات



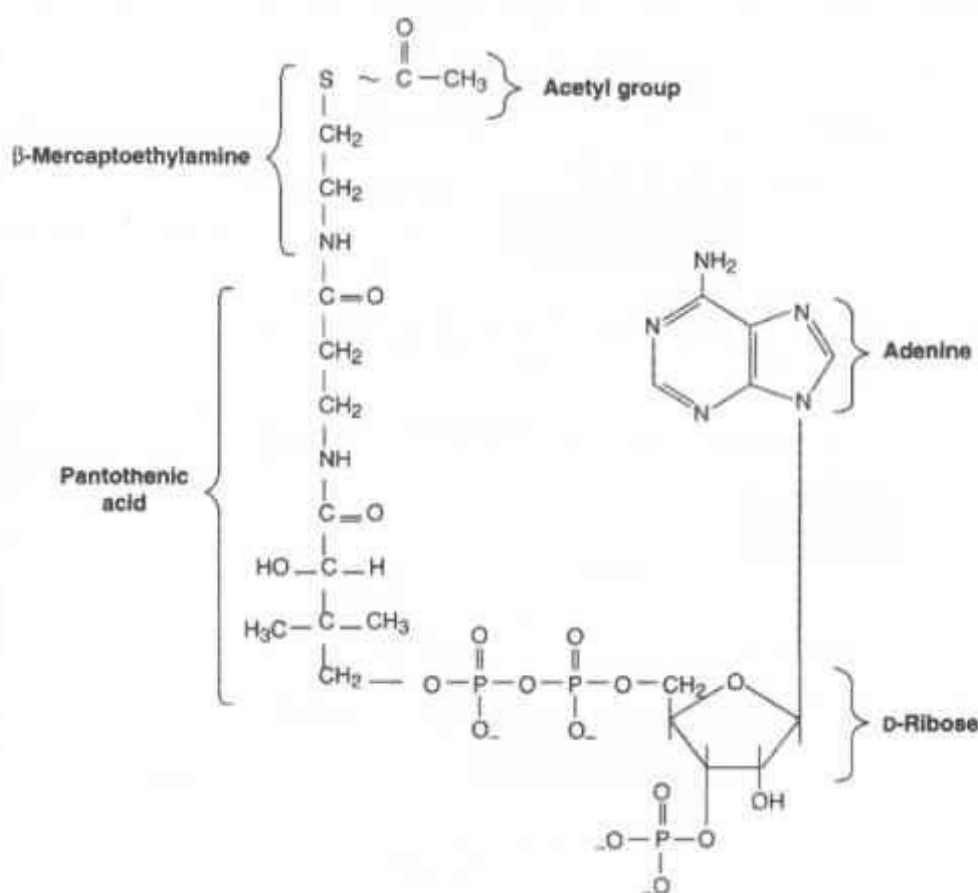
شکل ۸-۱۴ واکنش های نوکلئوزید دی فسفات کیناز و نوکلئوزید منوفسفات کیناز. N اشاره به هر باز پورین یا پیریمیدینی دارد؛ (d) یک داکسی-ریبونوکلئوزید را نشان می دهد.



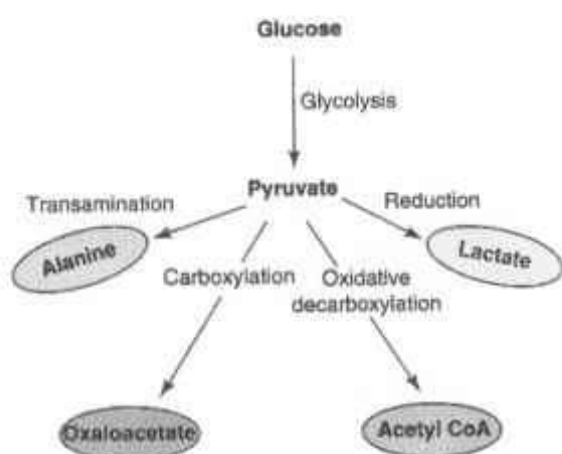
خورده شده یا ذخیره شده توسط گلیکولیز، اکسیداسیون اجسام کتونی (β -استات و β -هیدروکسی بوتیرات)، اکسیداسیون اتانل، و تجزیه اکسیداتیو برخی اسیدهای آمینه می باشند (شکل ۱۰-۱۴). تمامی اینها نهایتاً منجر به تولید واحد دو-کربنه استیل کوآنزیم آ می شوند. کوآنزیم آ (CoA یا CoASH) متشکل از β -مرکاپتواتیلآمین، ویتامین اسید پانتوتنیک و نوکلئوتید آدنینی به صورت آدنوزین ۳'-فسفات ۵'-دی فسفات می باشد (شکل ۱۱-۱۴). در داخل سلول ها، کوآنزیم آ به صورت تیول احیاء شده (CoASH) وجود دارد که با گروه های آسیل تولید پیوندهای تیواستری پر-انرژی می کند و در واکنش های انتقال گروهی شرکت می کند که در آنها CoA به عنوان گیرنده، سپس دهنده، گروه آسیل عمل می کند.



شکل ۱۰-۱۴ پیش سازهای عمومی استیل کوآ. کربوهیدرات ها، لیپیدها، و پروتئین ها تجزیه شده و تولید استیل کوآ می کنند.



شکل ۱۱-۱۴ ساختمان استیل کوآ. به وجود اسید پانتوتنیک توجه کنید که یک شکل ضروری ویتامین B برای انسان است.



شکل ۱۲-۱۴ سرنوشت‌های متابولیکی پیرووات، پیرووات تقاطعی در متابولیسم است. برحسب نیازهای سلولی، پیرووات می‌تواند به لاکتات، آلانین، اگزوالواستات، یا استیل کوآ تبدیل شود.

مسیرهای متابولیکی مختلفی، برای مثال β -اکسیداسیون اسیدهای چرب و تجزیه اسیدهای آمینه شاخه‌دار، تنها با استفاده از مشتقات استیل کوآ انجام می‌شوند. از آنجایی که CoA یک ملکول آبدوست بزرگ است، خود و مشتقات آن، نظیر استیل کوآ، آزادانه از عرض غشاءهای سلولی انتقال داده نمی‌شوند. این موضوع پیدایش مکانیسم‌های انتقالی یا شاتلی خاصی را ضروری نموده است که از طریق آنها ترکیبات واسطه یا گروه‌های مختلف در عرض غشاءها انتقال داده می‌شوند. در فصل ۱۶ به واکنش‌های استیل ترانسفراز اشاره خواهد شد که مربوط به گروه‌های استیل و گروه‌های استیل زنجیر بلند هستند. از آنجایی که پیوند تیواستری موجود در مشتقات استیل کوآ یک پیوند پر انرژی است، این ترکیبات دهنده‌های مؤثر گروه‌های استیل در واکنش‌های استیل ترانسفراز هستند. همانند واکنش استات تیوکلیناز، برای سنتز یک مشتق استیل کوآ، نیاز به مصرف دو پیوند پر-انرژی ATP می‌باشد

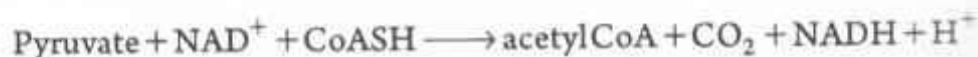


منابع و سرنوشت‌های متابولیکی پیرووات

در هنگام گلیکولیز بی‌هوازی (ص ۸۰۱)، گلوکز یا سایر هگزوزها به پیرووات تبدیل می‌شوند که محصول انتهایی این مسیر استوژولی است. پیرووات همچنین در هنگام تجزیه اسیدهای آمینه‌ای نظیر آلانین و سرین تولید می‌شود و برحسب بافت و وضعیت متابولیکی آن، سرنوشت‌های مختلفی دارد. سرنوشت پیرووات و انواع واکنش‌هایی که در آن شرکت می‌کند، در شکل ۱۲-۱۴ نشان داده شده‌اند. دیکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پیرووات در واکنش پیرووات دهیدروژناز در ادامه مورد بحث قرار خواهد گرفت. برای بحث پیرامون سایر واکنش‌های مربوط به پیرووات به صفحه ۱۰۱۱ مراجعه کنید.

پیرووات دهیدروژناز یک کمپلکس چندآنزیمی است

پیرووات توسط کمپلکس چندآنزیمی پیرووات دهیدروژناز به استیل کوآ تبدیل می‌شود.

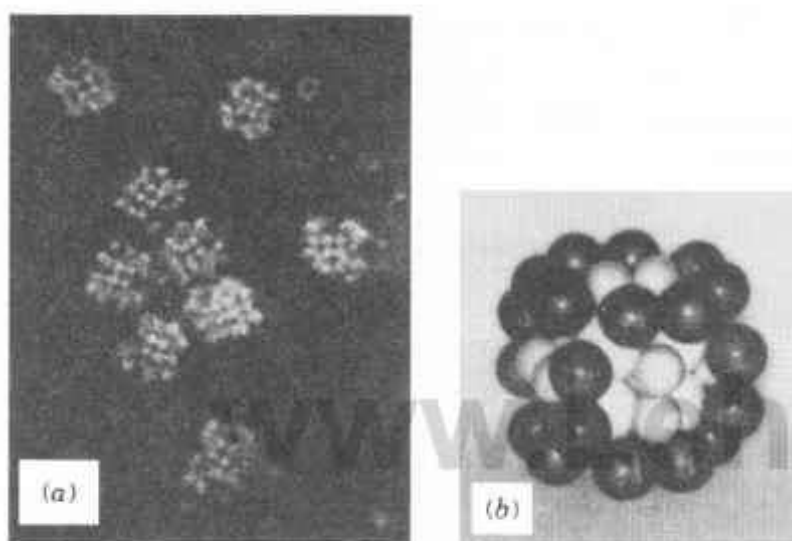


$$\Delta G^{\circ'} = -33.4 \text{ kJ/mol}$$

مکانیسم این واکنش پیچیده‌تر از چیزی است که می‌توان از استوکیومتری کلی واکنش پی‌برد. سه کوفاکتور تیامین پیروفسفات (TPP)، لیپوآمید، و فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتید (FAD) به زیرواحدهای این کمپلکس اتصال دارند. $\Delta G^{\circ'}$ واکنش برابر -33.4 kJ/mol می‌باشد و از اینرو در شرایط فیزیولوژیک غیرقابل برگشت می‌باشد. کمپلکس پیرووات دهیدروژناز پستانداران حاوی سه نوع زیرواحد کاتالیتیک همراه با یک کمپلکس چند آنزیمی با جرم $10^6 \times 7-8 \text{ kDa}$ از کلیه، قلب یا کبد می‌باشد. زیرواحدهای کاتالیتیک و کوفاکتورهای مربوطه در جدول ۳-۱۴ فهرست شده‌اند. آرایش زیرواحدهای کاتالیتیک

جدول ۳-۱۴ • کمپلکس پیرووات دهیدروژناز پستانداران

آنزیم	تعداد زیرواحدها	گروه پروستتیک	واکنش‌هایی که کاتالیز می‌شوند
پیرووات دهیدروژناز	۲۰ یا ۳۰	TPP	دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو پیرووات
دی‌هیدرولیپوئیل ترانس استیلاز	۶۰	لیپوآمید	انتقال گروه استیل به کوآ
دی‌هیدرولیپوئیل دهیدروژناز	۶	FAD	تولید مجدد شکل اکسیده لیپوآمید و انتقال الکترون‌ها به NAD



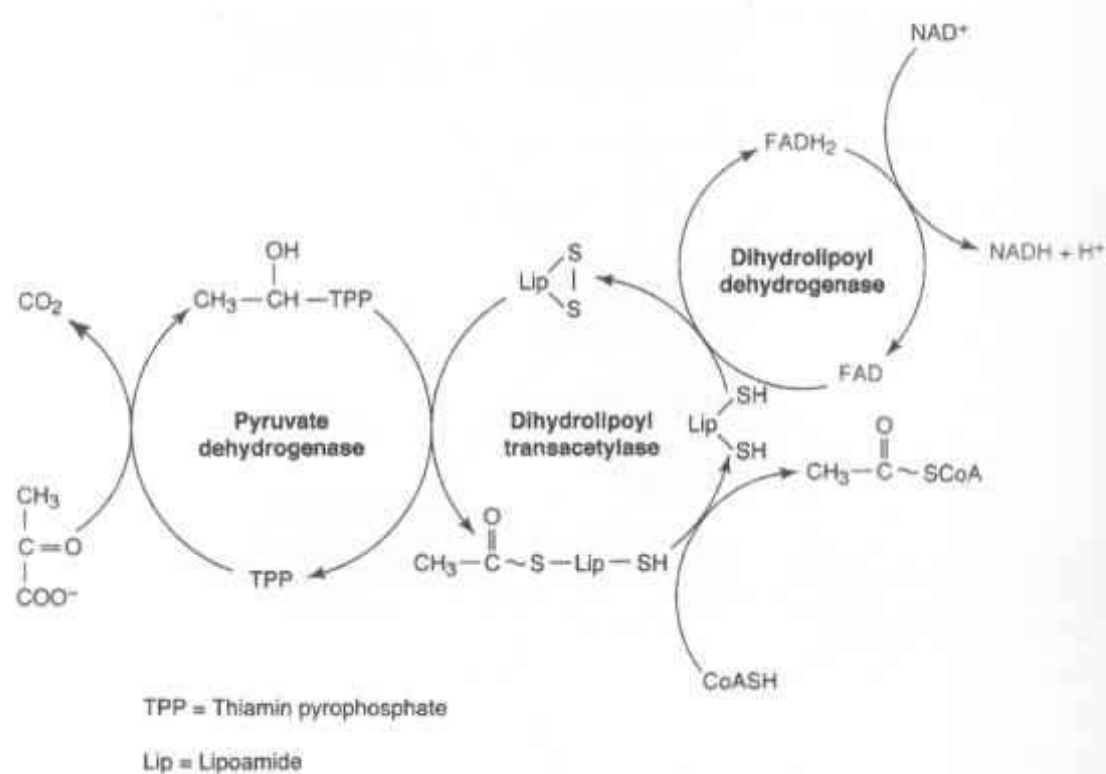
شکل ۱۳-۱۴ کمپلکس پیرووات دهیدروژناز از *E. coli*. (a) میکروگراف الکترونی. (b) مدل ملکولی. (کره‌های سفید ۲۴ زیرواحد ترانس استیلاز، کره‌های سیاه ۱۲ دیمر پیرووات دهیدروژناز، و کره‌های خاکستری ۶ دیمر دی‌هیدرولیپوئیل دهیدروژناز هستند.) این کمپلکس آنزیمی با فسفوتنگستات رنگ‌آمیزی منفی شده است ($\times 200,000$).

پیرووات دهیدروژناز (شکل ۱۳-۱۴) در یک کمپلکس چندپروتئینی سبب کارایی بیشتر واکنش کلی می‌شود، زیرا ترکیبات واسطه اتصال محکم به زیرواحدها دارند و به داخل محیط اطراف آزاد نمی‌شوند.

مکانیسم واکنش در شکل ۱۴-۱۴ شرح داده شده است. گروه وظیفه‌دار TPP در تولید یک ترکیب واسطه کووالان همکاری می‌کند. اسید لیپوئیک با یک اتصال آمیدی به یک لیزین موجود در هر زیرواحد ترانس استیلاز متصل است و لیپوآمید نامیده می‌شود، در حالی که FAD اتصال محکم به هر کدام از زیرواحدهای دی‌هیدرولیپوئیل دهیدروژناز دارد. ساختمان FAD در شکل ۳۳-۱۰ نشان داده شده است.

پیرووات دهیدروژناز تحت تنظیم شدید قرار دارد

کمپلکس پیرووات دهیدروژناز به دو طریق تنظیم می‌شود. اول، دو محصول واکنش، شامل استیل کوآ و NADH، به عنوان مهارکننده‌های پس‌نوردی، کمپلکس را به طریق رقابتی مهار می‌کنند. دوم، کمپلکس پیرووات دهیدروژناز متحمل فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون می‌شود.

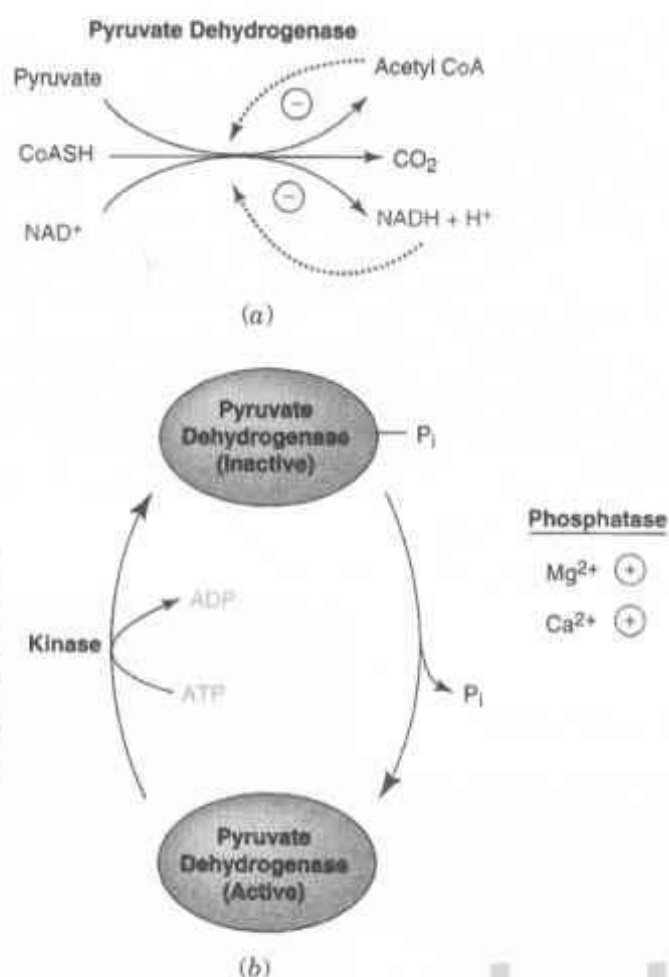


شکل ۱۴-۱۴ مکانیسم کمپلکس چندآنزیمی پیرووات دهیدروژناز. پیرووات دهیدروژناز دکربو-کسیلاسیون اکسیداتیو پیرووات و انتقال ابتدایی گروه استیل به لیوآمید را کاتالیز می‌کند. دی‌هیدرو-لیپوئیل ترانس‌استیلاز این گروه استیل را از لیوآمید به کوآنزیم آ انتقال می‌دهد. دی‌هیدرولیپوئیل دهیدروژناز لیوآمید احیاء شده را اکسیده می‌کند.

این کمپلکس در حالت دفسفریله فعال و در حالت فسفریله غیرفعال است. غیرفعال سازی به واسطه پروتئین کیناز وابسته به Mg^{2+} -ATP صورت می‌پذیرد که ارتباط محکمی با کمپلکس دارد. فعال سازی توسط فسفوپروتئین فسفاتاز انجام می‌شود که آن نیز مرتبط با کمپلکس بوده و به طریق وابسته به Mg^{2+} و Ca^{2+} عمل می‌کند. تنظیم متفاوت پیرووات دهیدروژناز کیناز و فسفاتاز، کلید تنظیم کلی کمپلکس است. محصولات آنزیم سبب تحریک واکنش پروتئین کینازی شده که نتیجه آن غیرفعال سازی کمپلکس می‌باشد (شکل ۱۴-۱۵). فعالیت کمپلکس توسط Mg^{2+} و Ca^{2+} تحریک می‌شود که یک فعال‌کننده قوی پروتئین فسفاتاز است. این اثرات Ca^{2+} در هنگام انقباض عضلانی می‌بایست پروتئین فسفاتاز را فعال نموده و سبب تحریک اکسیداسیون پیرووات و در نتیجه تولید انرژی شود. بالاخره، تجویز انسولین همراه با فعال سازی پیرووات دهیدروژناز در بافت چربی است، و کاتکول‌آمین‌هایی نظیر اپی‌نفرین منجر به فعال سازی پیرووات دهیدروژناز در بافت قلب می‌شوند (ارتباط بالینی ۱-۱۴).

استیل - کوآ در مسیرهای مختلف متعددی مصرف می‌شود

سرنوشت‌های استیل کوآ تولیدی در ماتریکس میتوکندری عبارتند از: (۱) اکسیداسیون کامل گروه استیل در چرخه TCA برای تولید انرژی؛ (۲) تبدیل استیل کوآ اضافی به اجسام کتون، شامل استواستات و β -هیدروکسی بوتیرات، در کبد؛ و (۳) انتقال واحدهای استیل به صورت سیترات به سیتوزول و سنتز بعدی اسیدهای چرب زنجیر بلند (ص ۹۱۵) و استرول‌ها (شکل ۱۴-۱۶).



شکل ۱۴-۱۵ تنظیم کمپلکس چندآنزیمی پیرووات دهیدروژناز. (a) پیرووات دهیدروژناز توسط محصولات خود، یعنی استیل کوآ و NADH، مهار می‌شود. (b) پیرووات دهیدروژناز همچنین با فسفریلاسیون غیرفعال و با دفسفریلاسیون فعال می‌گردد. فسفاتاز توسط یون‌های Mg²⁺ و Ca²⁺ فعال می‌شود. کیناز توسط NADH، ATP و استیل کوآ تحریک و توسط CoASH، NAD⁺ و ADP مهار می‌شود.

www.Lehninger.ir

ارتباط بالینی ۱-۱۴

کمبود پیرووات دهیدروژناز

انواع مختلفی از اختلالات متابولیسم پیرووات در کودکان مورد شناسایی قرار گرفته است. برخی از این ناهنجاری‌ها ناشی از نقص در زیرواحدهای کاتالیتیک یا تنظیمی کمپلکس پیرووات دهیدروژناز هستند. کودکان مبتلا به کمبود پیرووات دهیدروژناز معمولاً افزایش مقادیر سرمی لاکتات، پیرووات و آلانین را نشان می‌دهد که منجر به اسیدوز لاکتیک مزمن می‌گردد. مبتلایان اغلب نقص‌های عصبی شدید را نشان می‌دهند که عموماً منجر به مرگ می‌شوند. تشخیص کمبود پیرووات دهیدروژناز معمولاً براساس آزمایش این کمپلکس آنزیمی و یا زیرواحدهای آنزیمی

آن در فیبروبلاست‌های کشت‌شده‌ای می‌باشد که از بیماران گرفته شده‌اند. برخی بیماران به مدیریت رژیم غذایی پاسخ می‌دهند که در آن رژیم غذایی با کربوهیدرات پایین تجویز می‌شود. بیماران ممکن است در اثر اسیدوز لاکتیک دچار شوک شوند، زیرا کاهش تحویل O₂ سبب مهار پیرووات دهیدروژناز و افزایش متابولیسم بی‌هوازی می‌شود. برخی بیماران با دی‌کلرواستات درمان شده‌اند که یک مهارکننده زیرواحد پیرووات کینازی کمپلکس پیرووات دهیدروژناز است. لذا مهار کامل این کیناز که مهارکننده آنزیم است، همراه با فعال‌سازی آنزیم خواهد بود.

۱۴-۴ • چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک

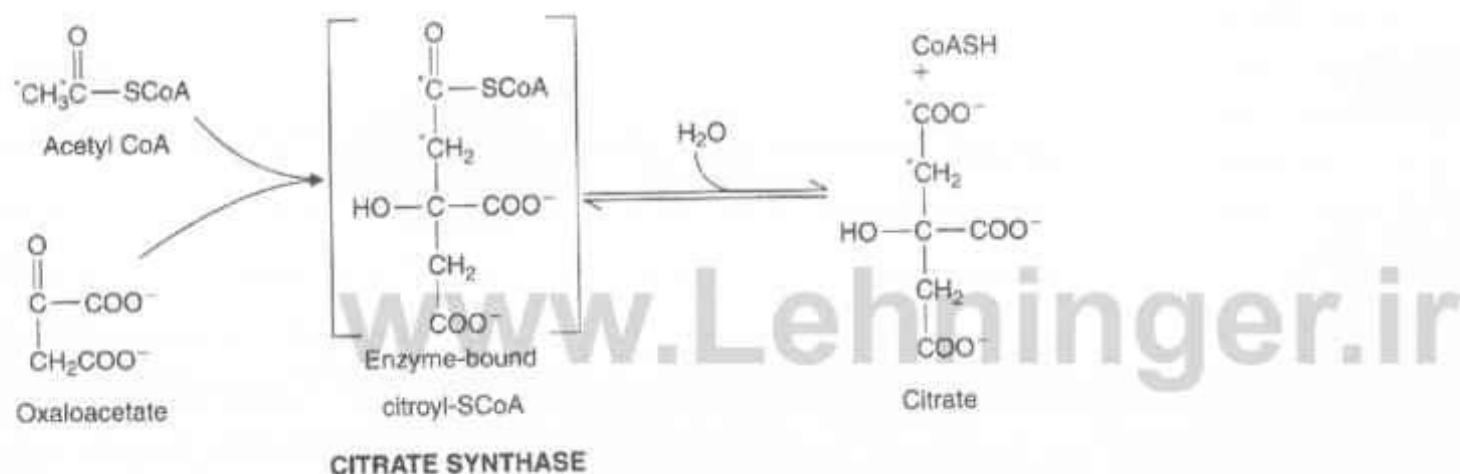
استیل کوآ حاصل از مسیرهای کاتابولیکی تولیدکننده-انرژی اکثر سلول‌ها، در چرخه‌ای به نام چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک (TCA) به‌طور کامل به CO₂ اکسید می‌شود. این چرخه با نام‌های چرخه اسید سیتریک و چرخه کریس، به افتخار سیر هانس کریس^۱ که ویژگی‌های

1. Sir Hans Krebs

میزان تولید ATP در هنگام اکسیداسیون این کوآنزیم‌ها ببینید). لذا در هنگام اکسیداسیون یک ملکول استات توسط TCA تولید ۱۰ ملکول ATP یا معادل آن (GTP) می‌شود.

واکنش‌های چرخه اسید سیتریک

واکنش‌های مجزای چرخه TCA در شکل ۱۸-۱۴ نشان داده شده‌اند. مرحله ابتدایی چرخه توسط سیتрат سنتاز در ماتریکس میتوکندری کاتالیز می‌شود. این واکنش شدیداً انرژی‌زا، گروه‌های استیل را متعهد به تولید سیترات و اکسیداسیون کامل در چرخه می‌کند. همان‌طور که در زیر نشان داده شده است، سیترات سنتاز بخش استیل را با کربن α -کتو اسید دی‌کربوکسیلیک اگزالواستات ترکیب می‌کند. ترکیب واسطه سیتروئیل-کوآ متصل به جایگاه کاتالیتیک سیترات سنتاز باقی می‌ماند.



تبادل این واکنش به میزان زیادی به سمت تولید سیترات، با $\Delta G^{0'}$ نزدیک به -38 kJ/mol ، می‌باشد. توجه داشته باشید که غلظت میتوکندریایی اگزالواستات بسیار پایین (کمتر از $1 \mu\text{M}$) می‌باشد؛ هرچند، $\Delta G^{0'}$ منفی بزرگ واکنش را به سمت جلو می‌کشانند. غلظت اگزالواستات که کمتر از K_m واکنش است، همچنین ممکن است یک عامل مهم در کنترل این واکنش باشد.

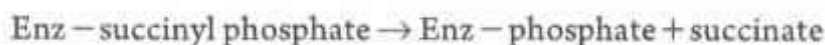
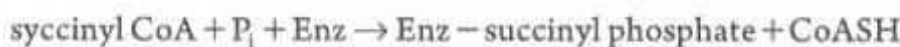
سیترات طی یک واکنش برگشت‌پذیر توسط اکونیتاز به ایزوسیترات تبدیل می‌شود که در آن گروه هیدروکسیل سیترات با یک اتم H موجود بر روی کربن مجاور جابه‌جا می‌گردد. تبدیل سیترات به ایزوسیترات بر روی اکونیتاز و بدون آزادسازی ترکیب واسطه سیس-اکونیتات انجام می‌شود. اکونیتاز حاوی یک دسته آهن-گوگرد غیرهمی است که در مکانیسم کاتالیتیک نقش دارد. تعادل کلی واکنش به سمت تولید سیترات می‌باشد.

فلورواستات یک مهارکننده قوی چرخه است، ولی به نظر نمی‌رسد که به‌طور مستقیم هیچکدام از آنزیم‌های چرخه را مهار کند. فلورواستات به فلوروسوکسینات تبدیل می‌شود که یک مهارکننده قوی سیترات سنتاز می‌باشد. فلورواستات با دوز کم کشنده است و به

دارد، جرم آن ۳۵۰ kDa می باشد و حاوی هشت زیرواحد یکسان می باشد. این واکنش نیاز به کاتیون فلزی دوظرفیتی (برای مثال، Mn^{2+} یا Mg^{2+}) برای برداشت β کربوکسیلات اگزالوسوکسینات دارد. تعادل این واکنش قویاً به سمت تولید α -کتوگلوترات، با یک ΔG^0 حدود -21 kJ/mol ، می باشد.

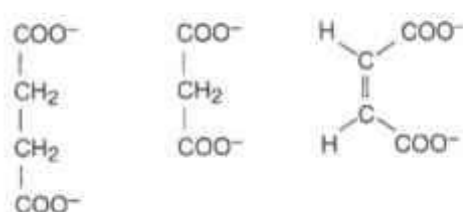
میتوکندری ها همچنین حاوی ایزوسیترات دهیدروژنازی هستند که نیاز به $NADP^+$ دارد. آنزیم مرتبط با $NADP^+$ در سیتوزول نیز وجود دارد و در این محل اکسی والان های احیاءکننده را برای فرایندهای رداکتیو (همراه با احیاء) سیتوزولی فراهم می کند.

تبدیل α -کتوگلوترات به سوکسینیل کوآ توسط کمپلکس α -کتوگلوترات دهیدروژناز کاتالیز می شود که از نظر واکنش های مجزای کاتالیزشونده و خصوصیات ساختمانی، تقریباً یکسان با کمپلکس پیرووات دهیدروژناز می باشد. دوباره، تیامین پیروفسات، اسید لیپوئیک، کوآنزیم آ، FAD و NAD^+ در مکانیسم کاتالیتیک همکاری می کنند. این کمپلکس متشکل از زیرواحدهای α -کتوگلوترات دهیدروژناز، دی هیدرولیپوئیل ترانس سوکسینیلاز و دی هیدرولیپوئیل دهیدروژناز می باشد. تعادل واکنش قویاً به سمت تولید سوکسینیل کوآ با یک ΔG^0 برابر -33 kJ/mol می باشد. در این واکنش، دومین ملکول CO_2 و دومین گروه از اکسی والان های احیاءکننده (یعنی $NADH + H^+$) چرخه تولید می شود. محصول این واکنش: یعنی سوکسینیل کوآ، یک استریمولی پر انرژی مشابه استیل کوآ می باشد. خصوصیت پرانرژی اتصال تیول استری سوکسینیل کوآ در مرحله بعدی چرخه به واسطه فسفریلاسیون در سطح سوبسترا حفظ می گردد. سوکسینیل-کوآ سنتتاز (یا سوکسینات تیوکیناز) سوکسینیل کوآ را به سوکسینات تبدیل کرده و در بافت های پستانداران منجر به فسفریلاسیون GDP به GTP می شود. این واکنش به ΔG^0 برابر -30 kJ/mol به راحتی قابل برگشت است و مکانیسم واکنش نیازمند یک ترکیب واسطه آنزیم-سوکسینیل فسفات می باشد.



طی این واکنش، آنزیم بر روی موقعیت ۳ یک ریشه هیستیدین فسفریله می شود؛ بدین ترتیب انرژی تیواستر برای تولید GTP حفظ می شود. این GTP برای سنتز میتوکندریایی پروتئین، RNA و DNA مورد استفاده قرار می گیرد.

سوکسینات توسط سوکسینات دهیدروژناز، یک آنزیم کمپلکس با اتصال محکم به غشاء داخلی میتوکندری، به فومارات اکسیده می شود. سوکسینات دهیدروژناز متشکل از یک زیرواحد ۷۰ kDa حاوی جایگاه اتصال به سوبسترا (FAD) به یک ریشه هیستیدین اتصال کووالان دارد، یک زیرواحد ۳۰ kDa که حاوی سه مرکز آهن-گوگرد (آهن غیرهمی)، و دو پروتئین آبگریز کوچک می باشد. این آنزیم یک فلاووپروتئین شاخص است که در



Succinate Malonate Maleate

شکل ۱۹-۱۴ ساختمان‌های مربوط به سوکسینات، یکی از ترکیبات واسطه TCA، مالونات، مهارکننده سوکسینات دهیدروژناز و این چرخه؛ و مالئات، ترکیبی که در چرخه نقش ندارد.

آن الکترون‌ها و پروتون‌ها از سوسترا و از طریق FAD دارای اتصال کووالان و مراکز آهن-گوگرد که در آهن غیرهمی متحمل اکسیداسیون احیاء می‌شود، انتقال داده می‌شوند. سپس این الکترون‌ها به کوآنزیم Q منتقل می‌گردند که همان‌طور که در قسمت ۶-۱۴ مورد بحث قرار خواهد گرفت، الکترون‌ها را وارد زنجیر انتقال الکترون می‌کند. سوکسینات دهیدروژناز قویاً توسط مالونات و اگزالواستات مهار می‌شود و توسط ATP، Pi و سوکسینات فعال می‌گردد. مالونات در رقابت با سوکسینات سبب مهار سوکسینات دهیدروژناز می‌شود، زیرا شباهت ساختمانی نزدیکی بین مالونات و سوکسینات وجود دارد (شکل ۱۹-۱۴). سپس فومارات توسط فوماراز به L-مالات هیدراته می‌شود. فوماراز یک همو-ترامر (۲۰۰ kDa) است و ویژگی فضایی برای شکل تانس سوسترا دارد. (شکل سپس، یعنی مالئات، سوسترا نیست؛ شکل ۱۹-۱۴). تحت شرایط فیزیولوژیک، واکنش به راحتی قابل برگشت می‌باشد. ارتباط بالینی ۲-۱۴ یک کمبود ژنتیکی فوماراز را شرح می‌دهد.

واکنش نهایی چرخه توسط مالات دهیدروژناز کاتالیز می‌شود که در آن اکی‌والان‌های احیاءکننده به NAD^+ انتقال یافته و تولید $\text{NADH} + \text{H}^+$ می‌شود. تعادل واکنش بیشتر به سمت تولید L-مالات با ΔG^0 برابر $+29 \text{ kJ/mol}$ می‌باشد. این واکنش انرژی‌گیر با فعالیت سیترات سنتاز و سایر واکنش‌هایی که اگزالواستات را برداشت می‌کنند، به سمت راست کشانده می‌شود.

NADH تولیدی توسط سه دهیدروژناز وابسته به NAD^+ در چرخه TCA سریعاً توسط زنجیر تنفس به NAD^+ اکسیده می‌شود، لذا جهت رو به جلوی واکنش مالات دهیدروژناز را مساعدت می‌کند.

تبدیل گروه استیل موجود در استیل-کوآ به CO_2 و H_2O همراه با حفظ انرژی است

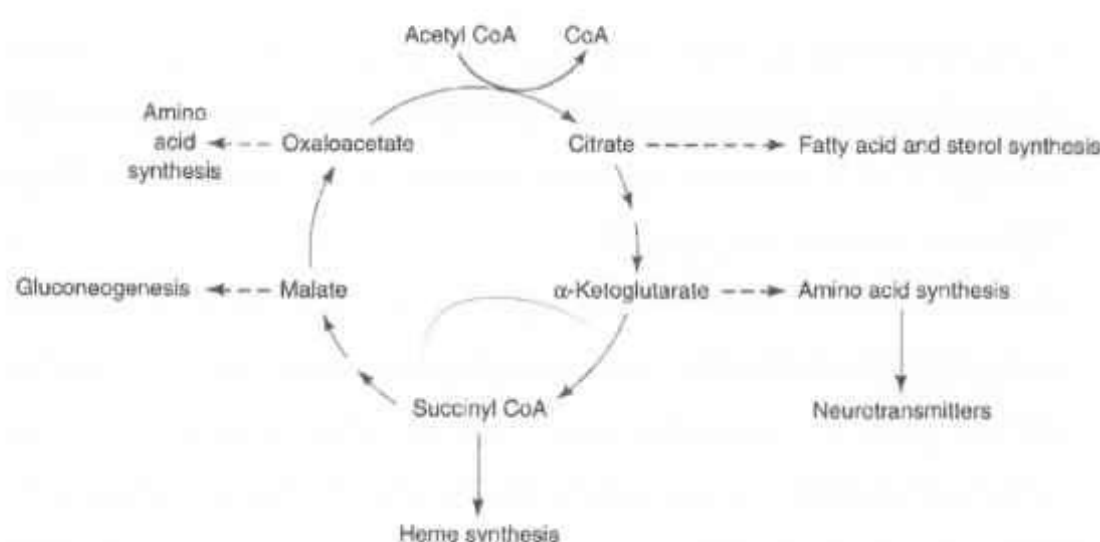
چرخه TCA (شکل ۱۸-۱۴ را ببینید) مسیر اکسیداتیو انتهایی برای اکثر سوخت‌های متابولیکی است. بخش‌های دو کربنه از استیل کوآ به‌طور کامل به CO_2 و H_2O اکسیده شده و چهار مرحله اکسیداتیو منجر به تولید $3 \text{ NADH} + \text{H}^+$ و 1 FADH_2 می‌شوند که در ادامه برای تولید ATP به مصرف می‌رسند. اکسیداسیون هر $\text{NADH} + \text{H}^+$ به طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو منجر به تولید ATP ۲/۵ می‌شود، در حالی که FADH_2 تولیدی در واکنش سوکسینات دهیدروژناز تولید ATP ۱/۵ می‌کند. در واکنش سوکسینیل-کوآ سنتتاز تولید یک پیوند پر-انرژی به صورت GTP می‌شود. لذا میزان خالص تولید ATP یا معادل آن (یعنی، GTP) برای اکسیداسیون کامل یک گروه استیل در چرخه TCA برابر ۱۰ می‌باشد.

چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک منبع ترکیبات واسطه بیوسنتتیک است

بحث قبلی پیرامون چرخه TCA بر روی نقش آن در تجزیه اکسیداتیو گروه‌های استیل به

کمبود فوماراز

کمبود آنزیم‌های چرخه TCA نادر است که اهمیت این مسیر را برای ادامه زندگی نشان می‌دهد. هرچند، چندین مورد کمبود شدید فوماراز در میتو-کندری و سیتوزول بافت‌ها (برای مثال، لنفوسیت‌های خون) گزارش شده است. این بیماری با اختلال عصبی شدید، آنسفالوپاتی و دیستونی (نوع اختلال حرکتی) مشخص می‌شود که بلافاصله بعد از تولد نمایان می‌گردند. ادرار حاوی مقادیر غیرطبیعی بالای سوکسینات، α -کتوگلوئارات، سیترات و مالات است. ایزوزیم‌های میتوکندریایی و سیتوزولی از یک ژن مشتق می‌شوند. در بیماران مبتلا، هر دو والد نصف مقادیر طبیعی فعالیت آنزیمی را داشتند ولی از نظر بالینی طبیعی بودند که انتظار همین حالت از یک ناهنجاری اتوزومال مغلوب نیز می‌رود. اولین جهشی که در این ژن مورد شناسایی قرار گرفت، حاوی گلوتامین به جای ریشه گلوتامات ۳۱۹ بود.

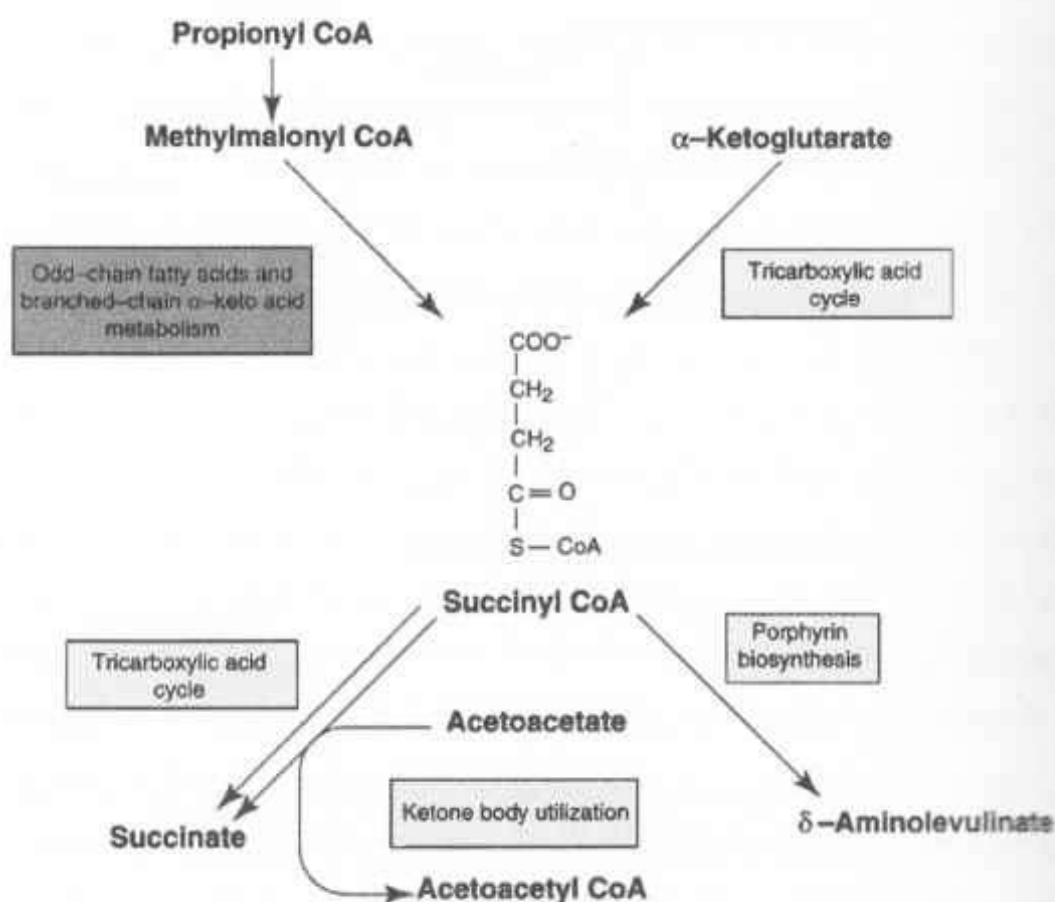


شکل ۲۰-۱۴ چرخه TCA منبع پیش‌سازهایی برای اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب و گلوکز است.

H_2O و CO_2 ، تولید کوآنزیم‌های احیاء شده، و سنتز ATP متمرکز بود. در کل، چرخه TCA مسیر مشترک نهایی برای تجزیه مواد غذایی است؛ هر چند همان‌طور که در شکل ۲۰-۱۴ خلاصه شده است، ترکیبات چهار، پنج و شش کربنه‌ای که طی واکنش‌های چرخه TCA تولید می‌شوند، ترکیبات مهمی در فرایندهای بیوسنتتیک هستند. سوکسینیل کوآ، مالات، اگزالواستات، α -کتوگلوئارات، و سیترات همگی پیش‌سازهایی برای بیوسنتز ترکیبات مهم سلولی هستند.

ترانس آمیناسیون سبب تبدیل α -کتوگلوئارات به گلوئامات می‌شود که می‌تواند میتوکندری‌ها را ترک نموده و به چندین اسید آمینه دیگر تبدیل شود. در بافت عصبی، α -کتوگلوئارات به نوروترانسمیترها، شامل گلوئامات و اسید γ -آمینو بوتیریک (GABA) تبدیل می‌شود. گلوئامات همچنین توسط آنزیم میتوکندریایی گلوئامات دهیدروژناز در حضور NADH یا NADPH و آمونیاک، از α -کتوگلوئارات تولید می‌شود. این گروه آمینویی که در داخل گلوئامات قرار داده می‌شود، بعداً می‌تواند توسط آمینوترانسفرازهای مختلف انتقال یافته تا تولید اسیدهای آمینه متفاوت گردد. این آنزیم‌ها و ارتباط بین قراردادن یا آزادسازی آمونیاک به داخل یا از α -کتو اسیدها در فصل ۱۹ مورد بحث قرار خواهند گرفت.

سوکسینیل کوآ یک نقطه شاخه متابولیکی (شکل ۲۱-۱۴) می‌باشد و ممکن است از α -کتوگلوئارات موجود در چرخه TCA یا از متیل مالونیل کوآ در مراحل نهایی تجزیه اسیدهای چرب با تعداد کربن فرد یا از اسیدهای آمینه شاخه‌دار والین و ایزولوسین تولید گردد. سوکسینیل کوآ همچنین ممکن است به سوکسینات تبدیل شده و یا با گلیسین ترکیب و تولید δ -آمینولولینات کند که اولین واکنش در بیوسنتز پورفیرین‌ها است (ص ۱۰۵۹). اگزالواستات به آسپارات ترانس آمینه می‌شود که پیش‌ساز آسپاراژین و همچنین پیریمیدین‌های، سیتوزین، اوراسیل و تیمین است. اگزالواستات به فسفوانول پیرووات (PEP) تبدیل می‌گردد که یک ترکیب واسطه کلیدی در گلوکونئوز می‌باشد (ص ۸۳۹). اگزالواستات



شکل ۲۱-۱۴ منابع و سرنوشت‌های سوکسینیل کوآ.

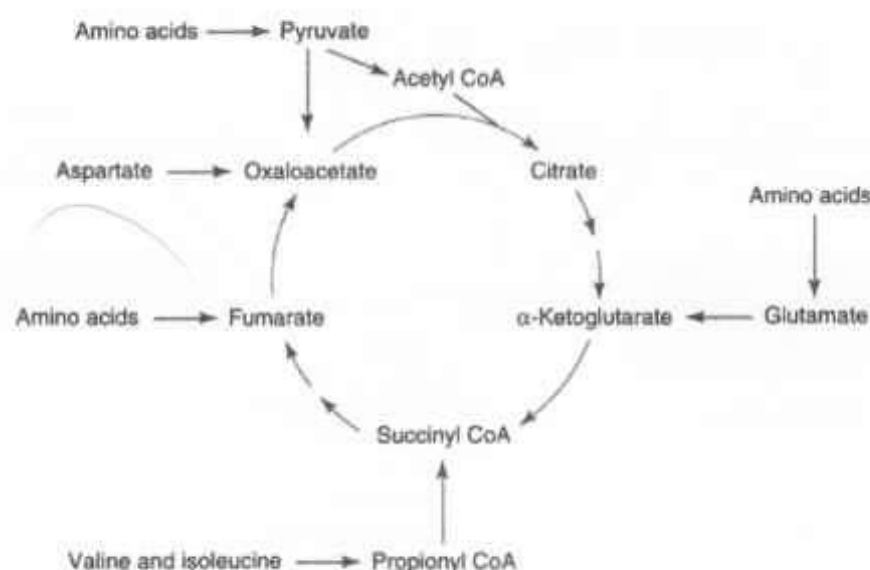
www.Lehninger.ir

می‌تواند از غشاء داخلی میتوکندری عبور کند، ولی به مالات تبدیل می‌شود که بر روی یک حامل اختصاصی به خارج میتوکندری حمل شده و به اگزوالوآستات اکسیده می‌گردد که بعداً خود تولید PEP می‌کند (ص ۷۸۶).

سیتрат از میتوکندری به داخل سیتوزول منتقل می‌گردد. سیترات نیاز آن را به اگزوالوآستات و استیل کوآ تبدیل می‌کند که پیش‌سازی برای سنتز اسیدهای چرب زنجیر بلند و استرول‌ها است. اگزوالوآستات سریعاً به مالات احیاء می‌شود که خود توسط آنزیم مالیک به پیرووات و NADPH تبدیل می‌شود؛ این NADPH منبعی از اکی‌والان‌های احیاءکننده برای فرایندهای بیوسنتیک در سیتوزول می‌باشد. به علاوه، سیترات یک افکتور تنظیمی برای سایر مسیرهای متابولیکی است (ص ۹۲۱).

واکنش‌های آنابولوریتیک ترکیبات واسط چرخه اسیدکربوکسیلیک را پر می‌کنند

چرخه TCA در نقش کاتابولیکی خود، استیل کوآ را به دو ملکول CO_2 اکسیده می‌کند. اگزوالوآستات به عنوان گیرنده گروه استات، در پایان هر دور چرخه دوباره تولید می‌شود. هرچند، در تمامی بافت‌ها مسیرهای متابولیکی وجود دارند که ترکیبات واسط چرخه را برای مسیرهای بیوسنتیک برداشت می‌کنند. لذا برای حفظ یک چرخه فعال، نیاز به یک



شکل ۲۲-۱۴ واکنش‌های آناپلروتیک که ترکیبات واسط چرخه TCA را پر می‌کنند.

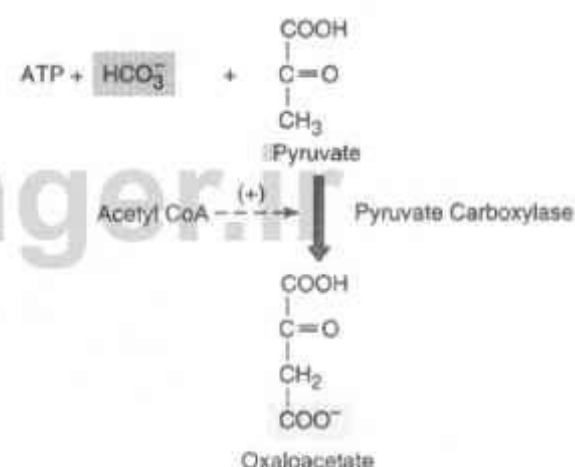
منبع از اسیدهای چهار کربنه برای جبران اگزالوآستات از دست رفته می‌باشد. واکنش‌هایی که ترکیبات واسط چهار یا پنج کربنه را برای چرخه تأمین می‌کنند، واکنش‌های آناپلروتیک (به معنی «پرکننده») نامیده می‌شوند (شکل ۲۲-۱۴).

مهمترین این واکنش‌ها توسط پیرووات کربوکسیلاز کاتالیز می‌شود که پیرووات و CO_2 را به اگزالوآستات تبدیل می‌کند (شکل ۲۳-۱۴). این آنزیم حاوی یک ملکول بیوتین است که از طریق یک پیوند آمیدی به گروه ϵ -آمینوی یک ریشه لیزین متصل می‌باشد. این بیوتین در حضور ATP و یون‌های Mg^{2+} به CO_2 اتصال یافته و سپس آن را به یک گروه کربوکسیل انتقال می‌دهد (ص ۱۴۳۳). میزان پیرووات کربوکسیلاز در کبد و بافت‌های عصبی بالا است، زیرا این بافت‌ها میزان ثابتی از ترکیبات واسط چرخه TCA را برای گلوکونئوز در کبد و سستز نوروترانسمیتر در بافت‌های عصبی، برداشت می‌کنند.

برخی اسیدهای آمینه منابعی برای ترکیبات واسط چهار یا پنج کربنه هستند. گلوآمات در داخل میتوکندری توسط گلوآمات دهیدروژناز به α -کتوگلوآرات تبدیل می‌شود. آسپارات با ترانس آمیناسیون به اگزالوآستات تبدیل می‌شود، در حالی که والین و ایزولوسین به پروپیونیل کوآ تجزیه می‌شوند که به شکل سوکسینیل کوآ وارد چرخه TCA می‌شود. در حالت ناشتایی، اسیدهای آمینه حاصل از تجزیه عضله به یک منبع مهم گلوکونئوز تبدیل می‌شوند.

فعالیت چرخه اسید سیتریک به دقت تنظیم می‌شود

عوامل مختلفی چرخه TCA را تنظیم می‌کنند. اول، واحدهای استیل، حاصل از پیرووات (از طریق گلیکولیز) یا اسیدهای چرب (از طریق β -اکسیداسیون)، برای تعیین سرعت چرخه بسیار مهم می‌باشند. تنظیم کمپلکس پیرووات دهیدروژناز، انتقال اسیدهای آمینه به داخل میتوکندری‌ها، و β -اکسیداسیون اسیدهای چرب، شاخص‌های مؤثری برای

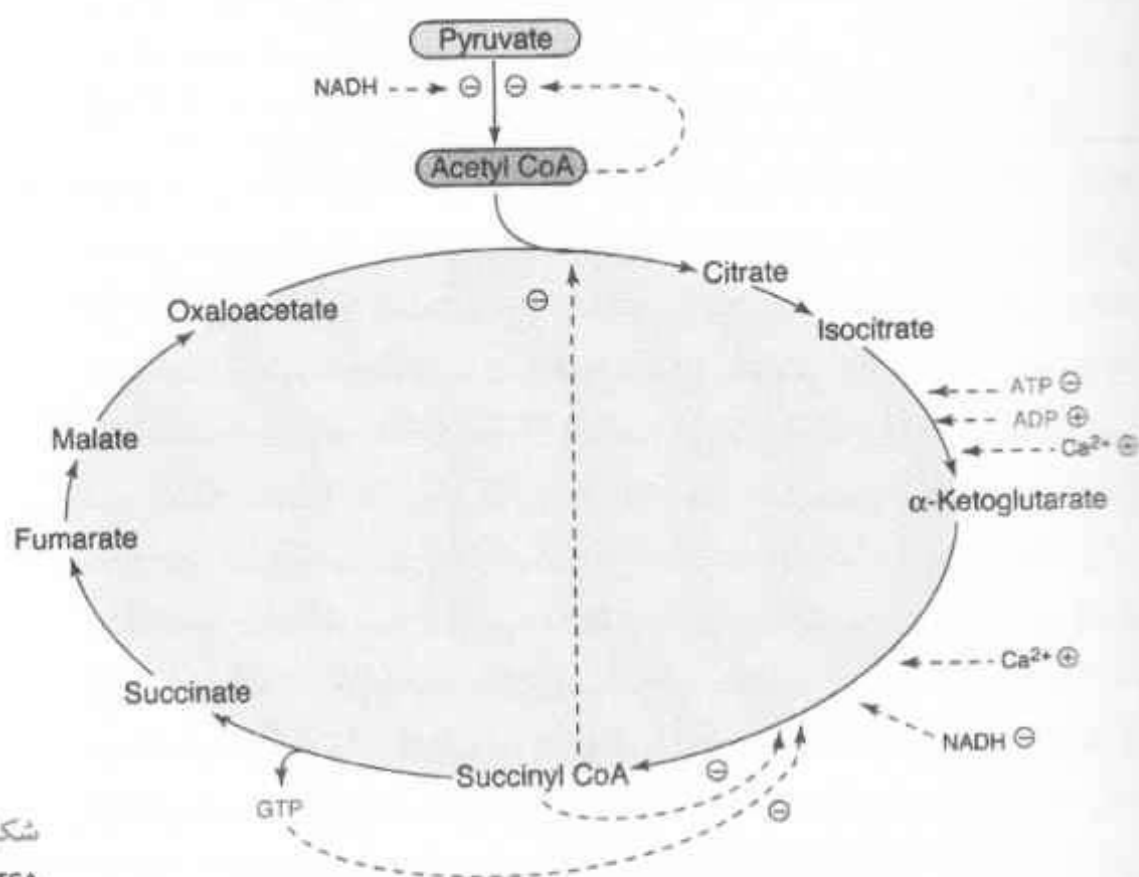


شکل ۲۳-۱۴ واکنش پیرووات کربوکسیلاز. استیل کوآ یک فعال‌کننده ضروری پیرووات کربوکسیلاز است.

فعالیت چرخه هستند. دوم، از آنجایی که دهیدروژنازهای چرخه وابسته به منبع مداومی از NAD^+ و FAD می‌باشند، فعالیت آنها شدیداً تحت کنترل زنجیر تنفس سلولی قرار دارد که $NADH$ و $FADH_2$ را اکسیده می‌کند. همان‌طور که در قسمت ۷-۱۴ مورد بحث قرار خواهد گرفت، فعالیت زنجیر تنفس اجباراً با تولید ATP در واکنش‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو جفت می‌شود، فرایند تنظیمی که کنترل تنفسی نامیده می‌شود. در نتیجه فعالیت چرخه TCA بسیار وابسته به سرعت سنتز ATP (و از اینرو سرعت انتقال الکترون) می‌باشد که خود شدیداً تحت تأثیر دسترسی به ADP ، فسفات و O_2 قرار دارد. بدین ترتیب، یک عامل مهار می‌باشد یا هر شرایط متابولیکی که منبع O_2 ، منبع پیوسته ADP یا منابع اکسی‌والان‌های اجزاءکننده (برای مثال، سوپسترا برای چرخه) را مختل کند، منجر به کاهش فعالیت چرخه TCA می‌شود. به‌طور کلی، این مکانیسم‌های کنترلی چرخه TCA یک کنترل کلی را برای چرخه فراهم می‌سازند.

تصور می‌رود انواعی از تعاملات به‌واسطه-افکتور، بین ترکیبات یا نوکلئوتیدهای مختلف و آنزیم‌های مجزای چرخه سبب کنترل ظریف چرخه می‌شوند. برخی از این افکتورها در شکل ۲۴-۱۴ نشان داده شده‌اند. توجه داشته باشید که ارتباط فیزیولوژیکی این تعاملات تنظیمی مشخص نشده است.

سبترات سنتاز خالص شده توسط ATP ، $NADH$ ، سوکسینیل کوآ و مشتقات آسیل کوآ زنجیر بلند مهار می‌شود؛ هرچند، این اثرات در شرایط فیزیولوژیک نشان داده نشده‌اند.



شکل ۲۴-۱۴ مثال‌هایی از تعاملات تنظیمی در چرخه TCA .

محتمل ترین راه برای تنظیم واکنش سیتрат سنتاز، دسترسی به سویستراهای استیل کوآ و اگزالواستات می باشد. همان طور که اشاره شد، غلظت های بسیار پایین اگزالواستات در داخل میتوکندری ها وجود دارد (کمتر از K_m سیترات سنتاز برای اگزالواستات می باشد). ایزوسیترات دهیدروژناز مرتبط با NAD^+ که اغلب به عنوان آنزیم تنظیمی کلیدی چرخه TCA در نظر گرفته می شود، توسط یون های Ca^{2+} ، ADP و AMP تحریک و توسط ATP و NADH مهار می شود. لذا تحت شرایط پر-انرژی (یعنی نسبت های بالای ATP به $ADP + P_i$ و NADH به NAD^+)، فعالیت این دهیدروژناز مهار می شود. برعکس، در هنگام دوره های کم انرژی، فعالیت این آنزیم و در نتیجه TCA تحریک می گردد. لذا کنترل تنفسی توسط زنجیر انتقال الکترون که با سنتز ATP جفت می شود، با اثر بر روی مقادیر ADP و NAD^+ ، چرخه TCA را در مرحله ایزوسیترات دهیدروژناز متصل به NAD^+ تنظیم می کند.

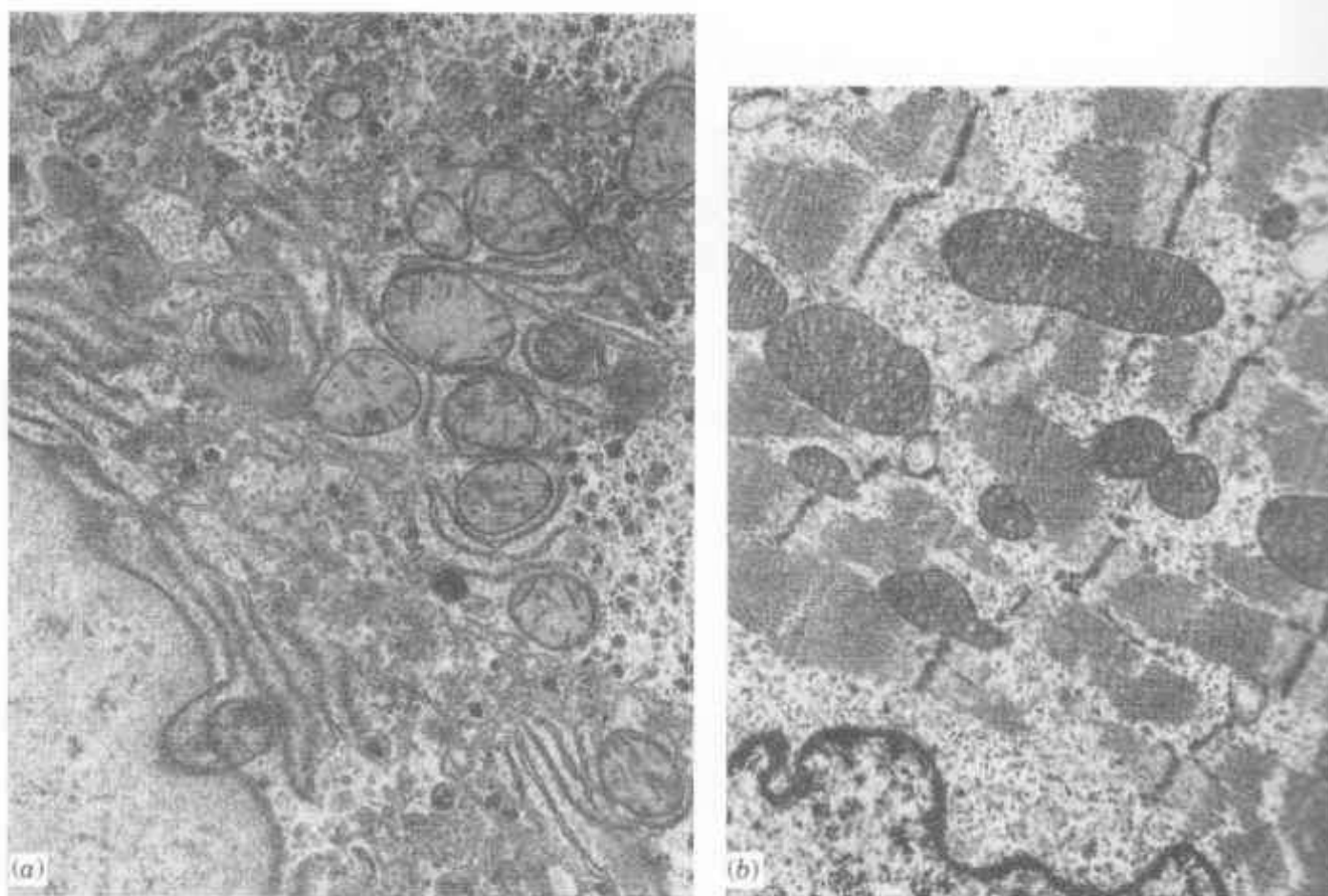
کمپلکس α -کتوگلو تارات دهیدروژناز توسط ATP و GTP، NADH و سوکسینیل کوآ مهار می شود، در حالی که Ca^{2+} این کمپلکس را در برخی بافت ها فعال می کند. برخلاف کمپلکس پیرووات دهیدروژناز، کمپلکس α -کتوگلو تارات دهیدروژناز به طریق فسفریلاسیون به واسطه پروتئین کیناز تنظیم نمی شود.

تحریک ایزوسیترات دهیدروژناز و α -کتوگلو تارات دهیدروژناز توسط Ca^{2+} در غلظت هایی صورت می گیرد که انقباض عضلانی را آغاز نموده و فسفریلاز b را در هنگام گلیکوزنولیز فعال می کند. این اثرات Ca^{2+} سبب می شود تا ایجاد کشش و تأمین انرژی در بافت عضلانی بعد از تحریک عصبی، یکپارچه شوند.

۵-۱۴ • ساختمان و بخش بندی توسط غشاء های میتوکندریایی

مراحل نهایی تجزیه کربوهیدرات ها و اسیدهای چرب در داخل میتوکندری ها انجام می شوند که محل تبدیل انرژی آزاد شده در هنگام اکسیداسیون NADH و $FADH_2$ به انرژی شیمیایی طی فرایند فسفریلاسیون اکسیداتیو می باشد. به همین دلیل اغلب به میتوکندری ها، موتورخانه سلول گفته می شود. نقش یک بافت در فعالیت های متابولیکی هوازی و نیاز آن به انرژی، در تعداد و فعالیت میتوکندری های آن منعکس می باشد (شکل ۲۵-۱۴). عضله قلب شدیداً هوازی است و نیاز به یک منبع پایدار ATP دارد. حدود نیمی از حجم سیتوپلاسمی سلول های قلب را میتوکندری ها تشکیل می دهند که حاوی تورفتگی های متعددی در غشاء داخلی، به نام کریستا، و در نتیجه غلظت بالای کمپلکس های آنزیمی زنجیر انتقال الکترون هستند. کبد نیز شدیداً هوازی است و هر سلول کبدی پستانداران ۲۰۰۰-۸۰۰۰ میتوکندری دارد. برعکس، گلبول های قرمز فاقد میتوکندری هستند و انرژی را تنها از طریق گلیکولیز بدست می آورند.

برحسب نوع سلول، میتوکندری ها اشکال مختلفی دارند. در شکل ۲۵-۱۴، میتوکندری های



شکل ۲۵-۱۴ ساختمان میتوکندریایی. (a) میکروگراف الکترونی میتوکندری‌ها در سلول‌های کبدی از کبد موشن صحرایی ($\times 39,600$). (b) میکروگراف الکترونی میتوکندری‌ها در فیبرهای عضلانی قلب خرگوش ($\times 39,600$).

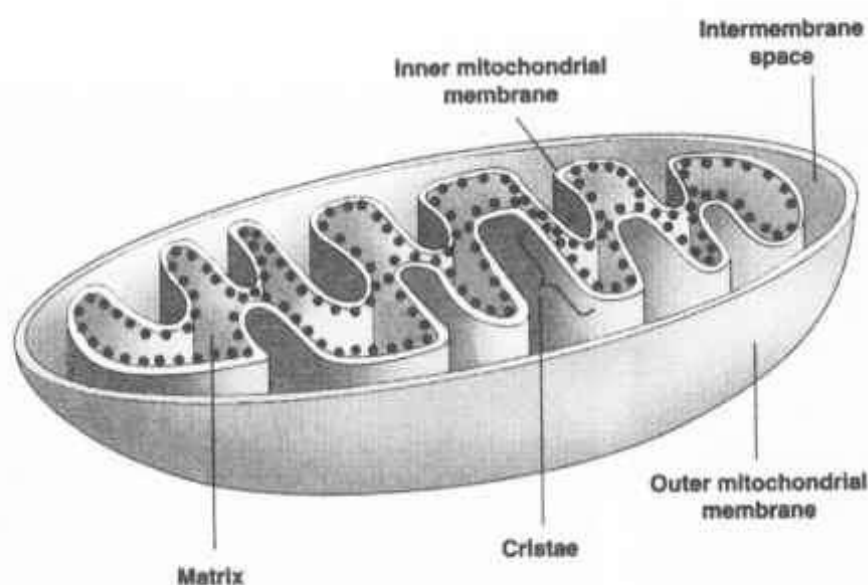
کبدی تقریباً کروی هستند، در حالی که انواع موجود در عضله قلب به صورت دوکی یا استوانه‌ای می‌باشند و کریستای به مراتب بیشتری نسبت به میتوکندری‌های کبدی دارند.

غشاءهای داخلی و خارجی میتوکندری ترکیب و فعالیت‌های متفاوتی دارند

میتوکندری‌ها حاوی یک غشاء خارجی و یک غشاء داخلی پیچیده‌تر هستند (شکل ۲۶-۱۴)؛ فضای بین غشاءها را فضای بین‌غشایی گویند. آنزیم‌هایی که در انتقال انرژی پیوند γ -فسفریل ATP نقش دارند، مثلاً آدنیلات کیناز، کراتین کیناز و نوکلئوزید دی‌فسفات کیناز، در فضای بین‌غشایی یافت می‌شوند (جدول ۴-۱۴). غشاء خارجی حاوی تقریباً ۳۰-۴۰٪ لیپید و ۶۰-۷۰٪ پروتئین، با تعداد نسبتاً کمی پروتئین آنزیمی یا انتقالی، است. این غشاء غنی از پروتئین داخل غشایی به نام پورین^۱ (یا کانال آنیونی وابسته به ولتاژ^۲، VDAC) متشکل از صفحات β است که کانالی را برای عبور ذرات تا ۱۰ kDa از میزان غشاء به وجود می‌آورند. منوآمین اکسیداز و کینورین هیدروکسیلاز که در بافت‌های عصبی برای برداشت نوروترانسمیترها مهم هستند، در سطح خارجی غشاء خارجی قرار دارند.

1. Porin

2. Voltage-dependent anion channel



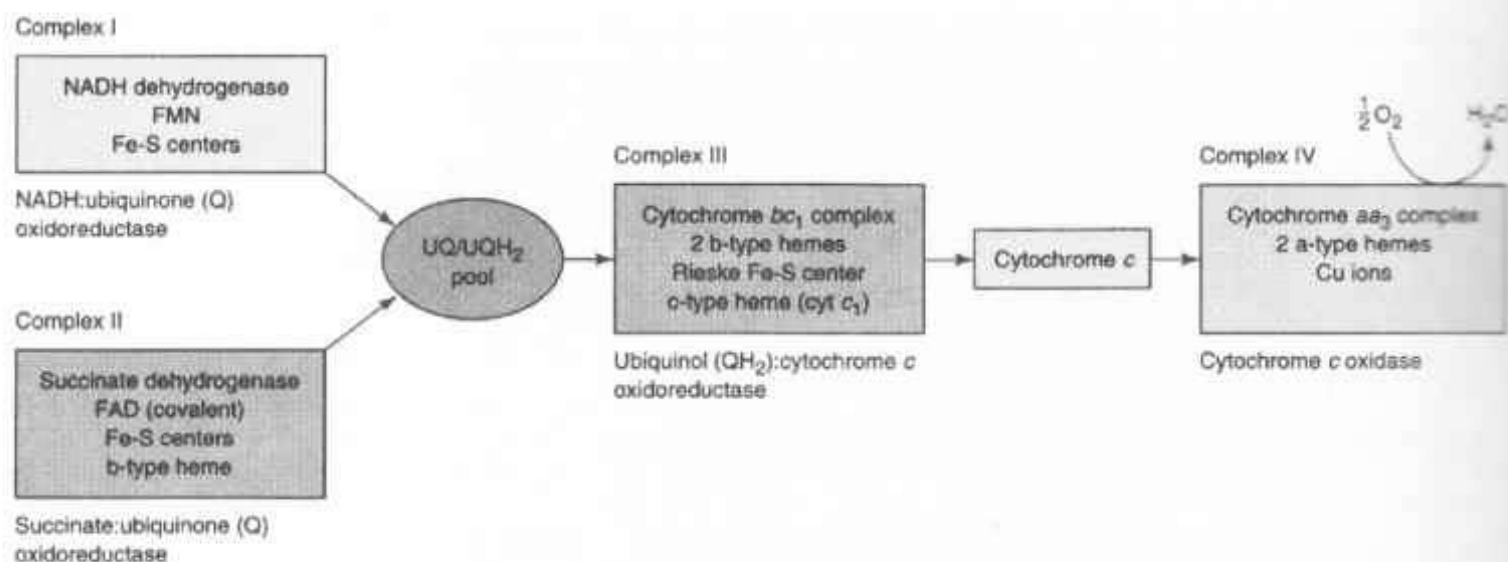
شکل ۲۶-۱۴ دیگرام بخش‌های تحت‌میتوکندریایی. کره‌های توپر اشاره به موقعیت قسمت F_1 کمپلکس ATP سنتاز بر روی غشاء داخلی میتوکندری دارند.

جدول ۴-۱۴ آنزیم‌های موجود در زیربخش‌های میتوکندریایی

Outer Membrane	Intermembrane Space	Inner Membrane	Matrix
Monoamine oxidase	Adenylate kinase	Succinate dehydrogenase	Pyruvate dehydrogenase complex
Kynurenine hydroxylase	Nucleoside diphosphate kinase	F_1F_0 ATP synthase	Citrate synthase
Nucleoside diphosphate kinase	Creatine kinase	NADH dehydrogenase	Isocitrate dehydrogenase
Phospholipase A		β -Hydroxybutyrate dehydrogenase	α -Ketoglutarate dehydrogenase complex
Fatty acyl CoA synthetases		Cytochromes b , c_1 , c , a , a_3	Aconitase
NADH: cytochrome c reductase (rotenone-insensitive)		Carnitine: acyl CoA transferase	Fumarase
Choline phosphotransferase		Adenine nucleotide translocase	Malate dehydrogenase
		Mono-, di-, and tricarboxylate transporters	Fatty acid β -oxidation system
		Glutamate-aspartate transporters	Glutamate dehydrogenase
		Glycerol 3-phosphate dehydrogenase	Glutamate-oxaloacetate transaminase
			Ornithine transcarbamoylase
			Carbamoyl phosphate synthetase I
			Heme synthesis enzymes

غشاء داخلی حاوی ۸۰٪ پروتئین است و غنی از اسیدهای چرب غیراشباع می‌باشد. به‌علاوه کاردیولیپین (دی‌فسفاتیدیل گلیسرول) با غلظت بالا وجود دارد. کمپلکس‌های آنزیمی انتقال الکترون و فسفریلاسیون اکسیداتیو به همراه دهیدروژنازهای مختلف و چندین سیستم انتقالی درگیر در انتقال سوسترها، ترکیبات واسطه متابولیکی و نوکلئوتیدهای آدنینی بین سیتوزول و ماتریکس، در این غشاء قرار دارند. غشاء داخلی به شکل چین‌های تورفته یا کریستا مشاهده می‌گردد که سبب افزایش سطح می‌شود (شکل ۲۶-۱۴).

فضای داخلی غشاء داخلی، یا ماتریکس، حاوی آنزیم‌های چرخه TCA به استثناء سوکسینات دهیدروژناز که متصل به غشاء داخلی است، آنزیم‌های مربوط به اکسیداسیون اسیدهای چرب و برخی آنزیم‌های سنتز پورفیرین‌ها (ص ۱۵۵۹) و اوره (ص ۱۰۱۸).



شکل ۲۷-۱۴. مروری بر کمپلکس‌ها و مسیرهای انتقال الکترون در زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی.

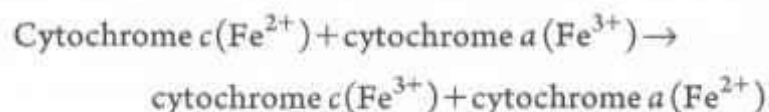
می‌باشد. به علاوه، DNA میتوکندریایی (mtDNA)، ریبوزوم‌ها و پروتئین‌های لازم برای رونویسی mtDNA و ترجمه mRNA در داخل ماتریکس قرار دارند.

۶-۱۴. زنجیر انتقال الکترون

طبی واکنش‌های اکسیداسیون اسیدهای چرب و چرخه TCA، اکسی‌والان‌های احیاءکننده حاصل از اکسیداسیون سوسترها به NAD⁺ و FAD انتقال یافته (تولید NADH و FADH₂ می‌کنند) و سپس توسط زنجیر انتقال الکترون اکسیده می‌شوند که سیستمی از حاملین الکترونی موجود در غشاء داخلی می‌باشد (شکل ۲۷-۱۴). در حضور O₂، زنجیر انتقال الکترون اکسی‌والان‌های احیاءکننده را با فسفریلاسیون اکسیداتیو به انرژی قابل استفاده، به صورت ATP، تبدیل می‌کند. به ازاء هر مول اکسی‌والان‌های احیاءکننده انتقالی به O₂ در هنگام اکسیداسیون کامل NADH و FADH₂ توسط زنجیر انتقال الکترون، به ترتیب تولید حدود ۲/۵ و ۱/۵ مول ATP می‌شود.

واکنش‌های اکسیداسیون - احیاء

انتقال میتوکندریایی الکترون شامل توالی از واکنش‌های اکسیداسیون-احیاء می‌باشد. این واکنش‌ها الکترون‌ها را از دهنده مناسب الکترون (احیاءکننده) به یک گیرنده مناسب الکترون (اکسیدکننده) انتقال می‌دهند. در برخی واکنش‌های اکسیداسیون-احیاء تنها الکترون‌ها از مواد احیاءکننده به مواد اکسیدکننده منتقل می‌شوند (برای مثال، انتقال الکترون بین سیتوکروم‌ها).



جدول ۵-۱۴ • پتانسیل اکسیداسیون-احیاء استاندارد مربوط به واکنش‌های بیوشیمیایی مختلف

سیستم اکسیداسیون-احیاء	پتانسیل اکسیداسیون-احیاء استاندارد $E'_0(V)$
$\text{Acetate} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{acetaldehyde}$	-۰٫۶۰
$2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{H}_2$	-۰٫۴۲
$\text{Acetoacetate} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \beta\text{-hydroxybutyrate}$	-۰٫۳۵
$\text{NAD}^+ + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{NADH} + \text{H}^+$	-۰٫۳۲
$\text{Acetaldehyde} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{ethanol}$	-۰٫۲۰
$\text{Pyruvate} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{lactate}$	-۰٫۱۹
$\text{Oxaloacetate} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{malate}$	-۰٫۱۷
$\text{Coenzyme Q}_{\text{ox}} + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{coenzyme Q}_{\text{red}}$	+۰٫۱۰
$\text{Cytochrome } b(\text{Fe}^{3+}) + \text{e}^- \rightleftharpoons \text{cytochrome } b(\text{Fe}^{2+})$	+۰٫۱۲
$\text{Cytochrome } c(\text{Fe}^{3+}) + \text{e}^- \rightleftharpoons \text{cytochrome } c(\text{Fe}^{2+})$	+۰٫۲۲
$\text{Cytochrome } a(\text{Fe}^{3+}) + \text{e}^- \rightleftharpoons \text{cytochrome } a(\text{Fe}^{2+})$	+۰٫۲۹
$\frac{1}{2}\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O}$	+۰٫۸۲

در حالی که در موارد دیگر، الکترون‌ها و پروتون‌ها (اتم‌های هیدروژن) انتقال داده می‌شوند (برای مثال انتقال بین NADH و FAD).



یک اکسیدان و شکل احیاءکننده آن یک جفت ردوکس به وجود می‌آورد. تمایل یک دهنده الکترون (احیاءکننده) برای دادن الکترون به یک گیرنده الکترون (اکسیدکننده) به صورت پتانسیل اکسیداسیون-احیاء سیستم بیان می‌شود. این تمایل برحسب ولت و به صورت یک نیروی حرکت الکترونی^۱ (emf) یک نیم-سلول از یک جفت اکسیدکننده-احیاءکننده در مقایسه با یک نیم-سلول مرجع استاندارد (معمولاً واکنش الکتروکاتود هیدروژنی) بیان می‌شود. پتانسیل الکتروکاتود هیدروژن استاندارد به طور قراردادی در ۰٫۰ V و در pH ۰٫۰ تنظیم می‌شود؛ هرچند، در سیستم‌های بیولوژیکی که در آنها pH برابر ۷٫۰ است، پتانسیل مرجع هیدروژنی ۰٫۴۲ V- می‌باشد. پتانسیل‌های انواع مختلفی از واکنش‌های بیوشیمیایی مهم در جدول ۵-۱۴ آورده شده‌اند. برای تفسیر اطلاعات موجود در این جدول، به یاد داشته باشید که احیاءکننده یک جفت ردوکس با یک پتانسیل منفی بزرگ، الکترون‌ها را راحت‌تر از جفت‌های ردوکس دارای پتانسیل منفی کوچکتر یا مثبت انتقال می‌دهند. ترکیبات دارای پتانسیل منفی بزرگ، عوامل احیاءکننده قوی هستند. برعکس، یک اکسیدان

1. Electromotive force

قوی (برای مثال، اکسیدانی که با یک پتانسیل مثبت بزرگ مشخص می‌شود)، تمایل بسیار بالایی برای الکترون‌ها دارند و در جهت اکسید نمودن ترکیباتی با پتانسیل استاندارد منفی‌تر عمل می‌کنند.

معادله نرنست^۱ ارتباط بین پتانسیل اکسیداسیون-احیاء یک جفت ردوکس (E_0')، پتانسیل مشاهده‌شده (E) و نسبت غلظت مواد اکسیدکننده به احیاءکننده موجود در سیستم را مشخص می‌کند.

$$E = E_0' + 2.3 (RT/nf) \log([oxidant]/[reductant])$$

که در آن E پتانسیل مشاهده‌شده و E_0' پتانسیل استاندارد در زمان وجود تمامی مواد واکنشگر در شرایط استاندارد می‌باشند. R یک ثابت گازی $8.314 \text{ J/mol} \times ^\circ K$ ، T درجه حرارت مطلق برحسب واحد کلوین (K)، n تعداد الکترون‌های انتقالی، و f ثابت فارادی برابر $96,500 \text{ J/V}$ می‌باشد.

بر اساس پتانسیل‌های اکسیداسیون-احیاء انواع مختلفی از واکنش‌های بیوشیمیایی، می‌توان جهت جریان الکتریکی یا انتقال را در زمانی پیش‌بینی نمود که دو جفت ردوکس توسط آنزیم مناسبی با یکدیگر مرتبط شده‌اند. برای مثال، جدول ۵-۱۴ نشان می‌دهد جفت $NAD^+ - NADH$ یک پتانسیل استاندارد -0.32 V ، و جفت پیرووات-لاکتات پتانسیل استاندارد -0.19 V دارد. این به آن معنی است که تا زمان وجود لاکتات دهیدروژناز که در اینجا نشان داده شده است، الکترون‌ها از $NAD^+ - NADH$ به پیرووات-لاکتات جریان می‌یابند.



اگر والان‌های احیاءکننده در واکنش‌های دهیدروژناز مرتبط با NAD^+ و FAD تولید می‌شوند که پتانسیل استاندارد در یا نزدیک به پتانسیل $NAD^+ - NADH$ دارند. الکترون‌ها سپس از طریق زنجیر انتقال الکترون انتقال می‌یابند، زیرا پتانسیل احیاء استاندارد گیرنده نهایی جفت $O_2 - H_2O$ آب آن برابر $+0.82 \text{ V}$ می‌باشد.

تغییرات انرژی در واکنش‌های ردوکس

تفاوت پتانسیل اکسیداسیون-احیاء بین دو جفت ردوکس مشابه تغییرات انرژی آزاد در واکنش‌های شیمیایی است که در آن هر دو کمیت با غلظت مواد واکنشگر و محصولات واکنش ارتباط داشته و رابطه زیر وجود دارد:

$$\Delta G^0 = -nf \Delta E_0'$$

در صورت دانستن تفاوت پتانسیل بین دو جفت اکسیداسیون-احیاء، با استفاده از این

1. Nernst equation

فرمول می‌توان تغییر انرژی آزاد برای واکنش‌های انتقال الکترون را محاسبه نمود. لذا در مورد زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی که در آن الکترون‌ها بین جفت $\text{NAD}^+ \cdot \text{NADH}$ و جفت $\frac{1}{2} \text{O}_2 - \text{H}_2\text{O}$ ($E_0' = +0.82 \text{ V}$) و جفت $(E_0' = -0.32 \text{ V})$ انتقال داده می‌شوند، تغییر انرژی برای این فرایند را می‌توان محاسبه نمود.

$$\Delta G^{0'} = -nf \Delta E_0' = -2 \times 96.5 \text{ kJ/V} \times 1.14 \text{ V}$$

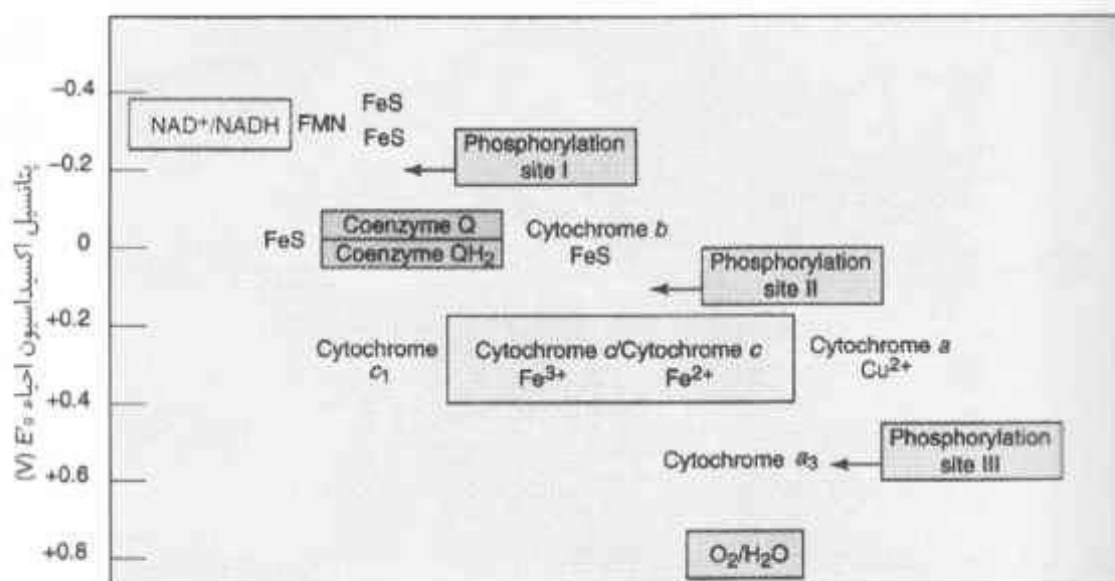
$$\Delta G^{0'} = -219 \text{ kJ/mol}$$

که در آن ۹۶.۵ ثابت فارادی برحسب kJ/V و n تعداد الکترون‌های انتقالی می‌باشد؛ برای مثال، در مورد $\text{NADH} \rightarrow \text{O}_2$ ، n برابر ۲ می‌باشد. انرژی آزادی که به واسطه پتانسیل بین NADH و O_2 در زنجیر انتقال الکترون در دسترس قرار دارد، بیش از میزان مورد نیاز برای سنتز سه ملکول ATP به ازاء هر دو اکسی‌والان احیاءکننده یا دو الکترون انتقالی به O_2 می‌باشد. به علاوه، به خاطر علامت منفی انرژی آزادی که به واسطه انتقال الکترون در دسترس قرار می‌گیرد، در صورتی که آنزیم‌های مورد نیاز وجود داشته باشند، این فرایند انرژی را بوده و پیشرفت می‌کند.

انتقال میتوکندریایی الکترون یک سیستم چند-جزئی است

مرحله نهایی اکسیداسیون کل موادغذایی-کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و اسیدهای آمینه-منجر به تولید NADH و FADH_2 در ماتریکس می‌شود. زنجیر انتقال الکترون این کوفاکتورهای احیاءشده را با انتقال الکترون طی یک سری مراحل به O_2 ، به‌عنوان گیرنده نهایی الکترون، اکسید می‌کند، در حالی که انرژی آزاد حاصل از این واکنش‌ها را به مصرف سنتز ATP می‌رساند (شکل ۲۷-۱۴). در هنگام برداشت الکترون‌ها از کوآنزیم‌ها، پروتون‌ها از ماتریکس به داخل فضای بین غشایی پمپ می‌شوند تا یک شیب الکتروشیمیایی در عرض غشاء داخلی به وجود آید که انرژی مورد نیاز برای سنتز ATP را فراهم می‌سازد. حاملینی که الکترون‌ها را از NADH به O_2 انتقال می‌دهند، پتانسیل ردوکس استاندارد دارند که در دامنه از -0.32 V مربوط به NADH به‌عنوان الکترون‌گاترین دهنده الکترون تا $+0.82 \text{ V}$ مربوط به O_2 به‌عنوان الکتروپوزیتیوترین گیرنده الکترون قرار می‌گیرد (شکل ۲۸-۱۴). هر چند حاملین میتوکندریایی الکترون با یک آرایش خطی سازماندهی نمی‌شوند، بلکه به صورت چهار کمپلکس بزرگ (کمپلکس‌های I تا IV) می‌باشند که واکنش‌های نسبی متفاوتی را در زنجیر انتقال الکترون کاتالیز می‌کنند (شکل ۲۷-۱۴ را ببینید).

کمپلکس I یا NADH -اوبی‌کینون اکسیدوردوکتاز، انتقال الکترون‌ها از NADH به اوبی‌کینون (UQ) یا کوآنزیم Q (CoQ) را کاتالیز می‌کند؛ کمپلکس II یا سوکسینات-اوبی‌کینون اکسیدوردوکتاز الکترون‌ها را از سوکسینات به کوآنزیم Q انتقال می‌دهد؛ کمپلکس III یا کمپلکس سیتوکروم bc_1 ، اوبی‌کینول-سیتوکروم c ردوکتاز، الکترون‌ها را از



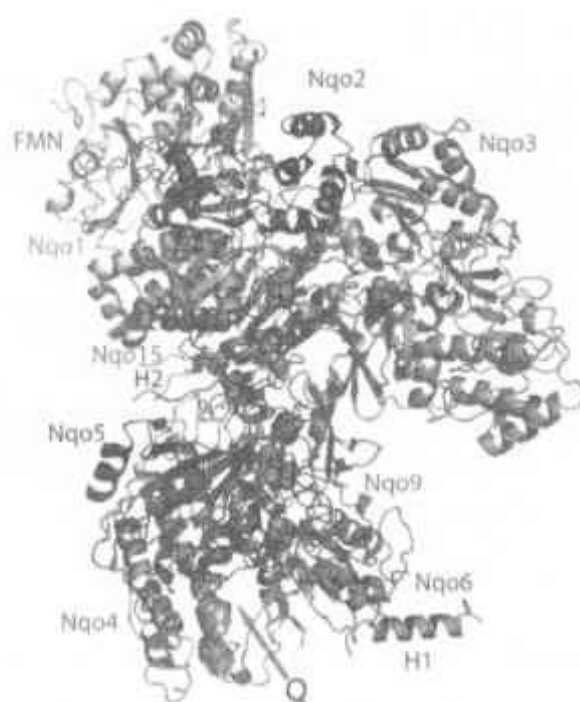
شکل ۲۸-۱۴ پتانسیل‌های اکسیداسیون-احیاء حاملین زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی که منفی‌ترین (NAD^+/NADH) تا مثبت‌ترین ($\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$) فهرست شده‌اند.

اوبی‌کینول (شکل احیاء شده اوبی‌کینون که به صورت CoQH_2 یا UQH_2 مشخص می‌گردد) به سیتوکروم c منتقل می‌کند؛ و کمپلکس IV، سیتوکروم c اکسیداز، الکترون‌ها را از سیتوکروم c به O_2 انتقال می‌دهد (شکل ۲۷-۱۴ را ببینید). کمپلکس دیگر، یعنی ATP ستاز یا کمپلکس V، انرژی شیب الکتروشیمیایی را برای سنتز ATP به کار می‌برد. کمپلکس‌های IV متشکل از حاملین الکترونی که اجزاء آنها عبارتند از فلاووپروتئین‌ها که حاوی FMN یا FAD با اتصال محکم هستند و می‌توانند یک یا دو الکترون را انتقال دهند، پروتئین‌های حاوی هم سیتوکروم‌ها (سیتوکروم‌های a ، a_3 ، c ، c_1 ، b) که یک الکترون را از Fe^{2+} هم انتقال می‌دهند، پروتئین‌های آهن-گوگرد که حاوی Fe و S معدنی اتصال یافته هستند و یک الکترون را منتقل می‌کنند، و مس موجود در کمپلکس IV (سیتوکروم c اکسیداز) که یک الکترون را انتقال می‌دهد، UQ در واکنش‌های انتقال یک یا دو الکترون شرکت می‌کند.

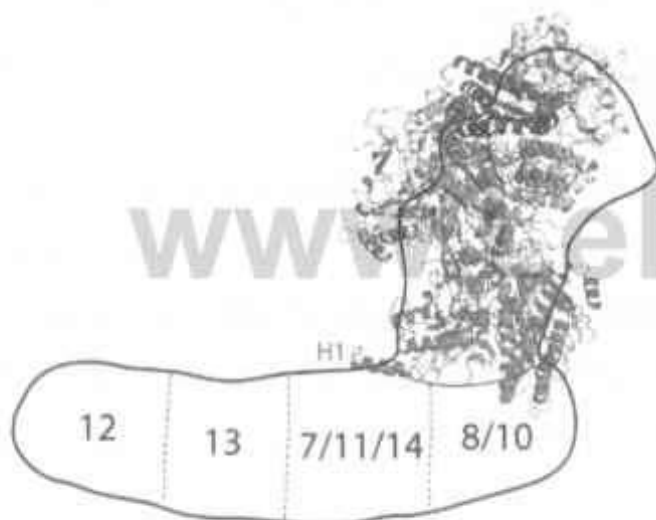
کمپلکس I - $\text{NADH}:\text{I}$ اوبی‌کینون اکسیدوردوکتاز

کمپلکس I پیچیده‌ترین کمپلکسی است که در میتوکندری پستانداران وجود دارد و حاوی حداقل ۴۰ پلی‌پپتید متفاوت و جرم کلی حدود ۱ MDa می‌باشد. کمپلکس I ساده‌تری با ۱۴ زیرواحد که واکنش‌های انتقال الکترون و پمپ پروتون مشابهی را کاتالیز می‌کند، در غشاء‌های باکتریایی وجود دارد که در آن ساختمان و فعالیت آنزیمی به طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است. کمپلکس I الکترون‌ها را از NADH به اوبی‌کینون (کوآنزیم Q) انتقال می‌دهد که با انتقال چهار پروتون در عرض غشاء جفت شده و بدین ترتیب در ایجاد نیروی محرک-پروتونی^۱ مورد نیاز برای سنتز ATP همکاری می‌کند. هر دو شکل کمپلکس I، مربوط به پستانداران و باکتری‌ها، یک ساختمان L-شکل با یک بازوی آبریز بلند قرار گرفته در غشاء و یک بازوی آبدوست محیطی امتداد یافته به داخل ماتریکس میتوکندری دارند (شکل ۲۹-۱۴). الکترون‌ها از NADH به FMN، فلاوین منونوکلوئید، انتقال داده

1. Proton-motive force



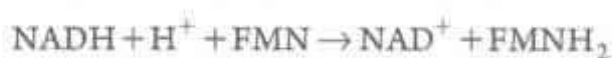
(a)



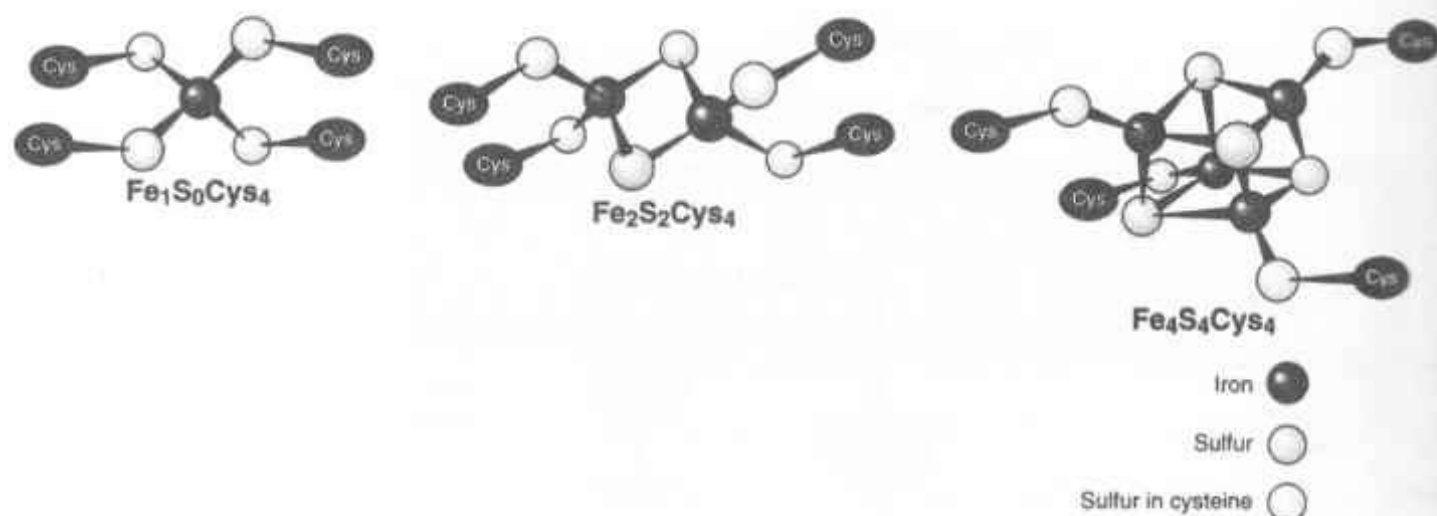
(b)

شکل ۲۹-۱۴ مدلی از ساختمان کریستالی دومن آبگریز کمپلکس I. (a) نمای کناری که در آن بازوی غشایی در زیر قرار گرفته و به راست امتداد یافته است. هر زیرواحد با یک رنگ متفاوت و FMN با گره‌های مارزتا نشان داده شده است. (b) نمایی که اتصال فرضی دومن محیطی به دومن غشایی کمپلکس I را نشان می‌دهد.

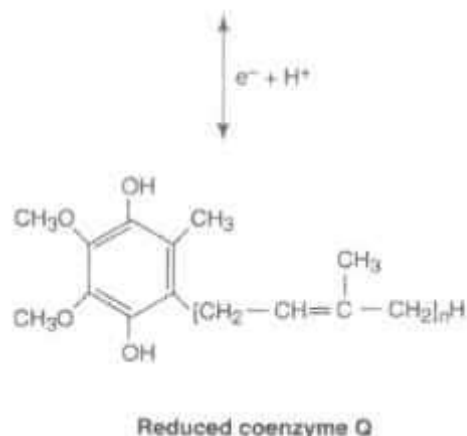
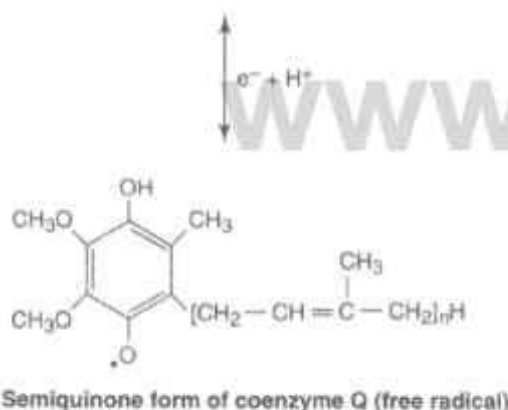
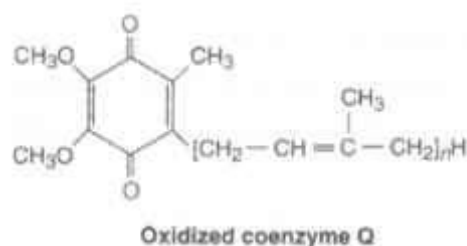
می‌شوند (شکل ۳۲-۱۰ را ببینید) که به‌طور محکم به یک زیرواحد در بازوی آبدوست کمپلکس I اتصال دارد.



سپس این الکترون‌ها یکی در هر زمان از طریق یک مجموعه FeS، از هر دو نوع 2Fe2S و 4Fe4S، انتقال داده می‌شوند (شکل ۳۰-۱۴) که در زیرواحدهای مختلف بازوی آبگریز کمپلکس I قرار دارند. این دستجات آهن-گوگرد یک اوبی‌کینون فرورفته در غشا را به



شکل ۱۴-۳۰ ساختمان مراکز آهن-گوگرد، زرد، گوگرد معدنی، خاکستری، گوگرد موجود در سیستمین، و آهن فرمز.



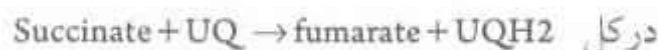
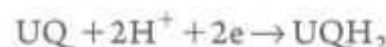
شکل ۱۴-۳۱ اکسیداسیون-احیاء اوبی کینون (کوآنزیم Q). توجه داشته باشید که اوبی کینون می تواند یک الکترون در هر زمان بپذیرد تا تولید یک ترکیب واسطه سمی کینون شود.

به شکل اوبی کینول احیاء می کنند (شکل ۱۴-۳۱). طی انتقال دو الکترون به اوبی کینون توسط کمپلکس I، چهار پروتون نیز با مکانیسمی که احتمالاً به واسطه پروتئین های موجود در بازوی آگریز غشایی کمپلکس I انجام می شود، از عرض غشاء داخلی به داخل فضای بین غشایی جابه جا می گردد.

نشان داده شده است که جهش در زیرواحدهای کمپلکس I منجر به تعدادی بیماری نورودژنراتیو می شود. همچنین نشان داده شده است که کمپلکس I یک منبع مهم گونه های واکنشگر اکسیژن^۱ (ROS) است که ممکن است DNA میتوکندریایی را تغییر داده و احتمال دارد در افزایش سن نقش داشته باشد (قسمت های ۹-۱۴ و ۱۰-۱۴ را ببینید).

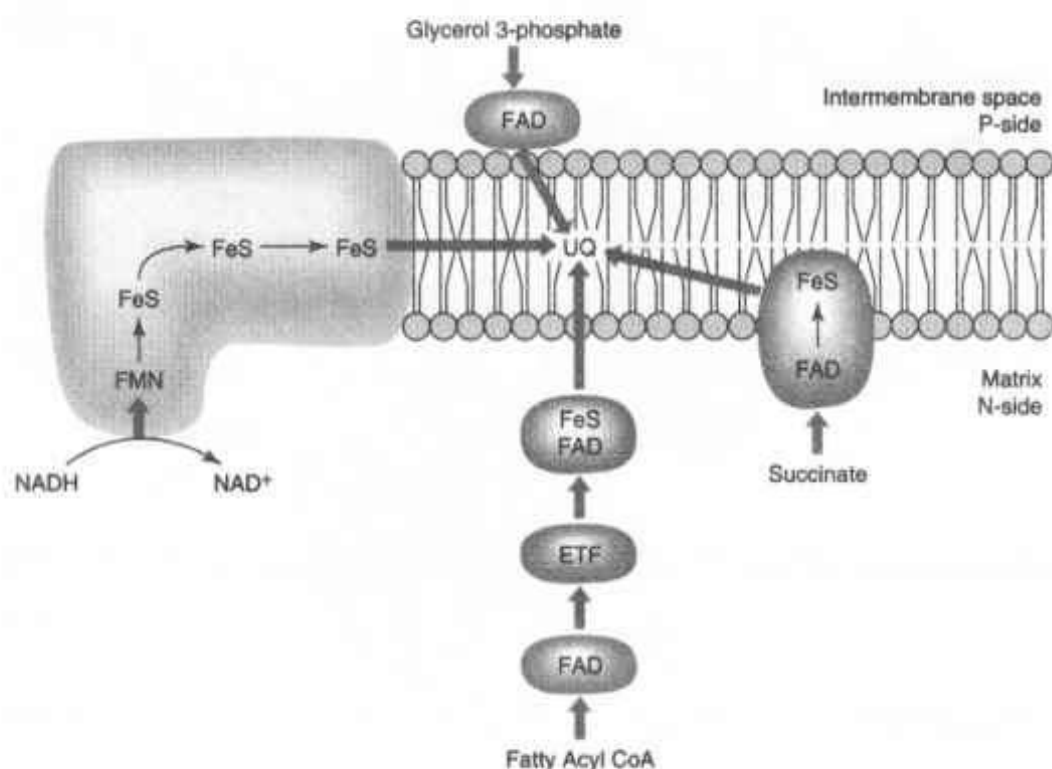
کمپلکس II: سوکسینات- اوبی کینون اکسیدوردوکتاز

کمپلکس II که با نام سوکسینات دهیدروژناز بهتر شناخته شده می باشد، متشکل از یک زیرواحد ۷۰ kDa می باشد که حاوی FAD با اتصال کووالان به یک ریشه هیستیدین، یک زیرواحد ۳۰ kDa حاوی مراکز آهن-گوگرد، و دو پروتئین آگریز کوچک می باشد. طی اکسیداسیون سوکسینات به فومارات، دو الکترون و دو پروتون به FAD منتقل می گردد (شکل ۱۴-۳۲). $FADH_2$ الکترون ها را از طریق مراکز FeS کمپلکس II به اوبی کینون انتقال می دهد.



$$\Delta E^0 = 0.29V \quad \Delta G^0 = -5.6 \text{ kJ/mol}$$

میزان انرژی آزادی که در این واکنش ها رخ می دهد، برای پمپ پروتون در عرض غشاء

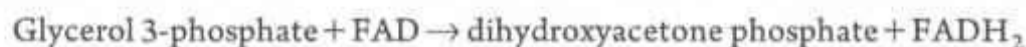


شکل ۱۴-۳۲ احیاء اوبی‌کینون (UQ) در غشاء داخلی میتوکندری توسط فلاووپروتئین‌ها، NADH، سوکسینات، گلیسرول ۳-فسفات، و دهیدروژناز آسیل کوآ چرب.

کافی نیست و به همین دلیل در این کمپلکس هیچ انرژی آزادی به دست نمی‌آید. شکل ۱۴-۳۲ نمایش شماتیکی برای این حوادث می‌باشد.

دهیدروژنازهای فلاووپروتئینی میتوکندریایی دیگر

سایر دهیدروژنازهای میتوکندریایی، الکترون‌هایی را به داخل زنجیر انتقال الکترون در محل اوبی‌کینون وارد می‌کنند. گلیسرول ۳-فسفات، تولیدی از احیاء دی‌هیدروکسی استن فسفات در هنگام گلیکولیز یا گلیسرولی که با دهیدرولیز تری‌آسیل گلیسرول آزاد می‌شود، توسط گلیسرول ۳-فسفات دهیدروژناز اکسیده می‌گردد (شکل ۱۴-۳۲).



این فلاووپروتئین که یک زنجیر پلی‌پپتیدی است، در سمت خارجی غشاء داخلی میتوکندری قرار دارد و مستقیماً الکترون‌ها را به اوبی‌کینون در غشاء انتقال می‌دهد. اهمیت گلیسرول ۳-فسفات دهیدروژناز در شاتلینگ (انتقال) اکی‌والان‌های احیاءکننده از NADH در سیتوزول به زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی در قسمت ۸-۱۴ مورد بحث قرار خواهد گرفت.

آسیل-کوآ دهیدروژناز به عنوان یک فلاووپروتئین که اولین مرحله در β -اکسیداسیون اسیدهای چرب را کاتالیز می‌کند، الکترون‌ها را از آسیل کوآ چرب به FAD انتقال داده تا تولید FADH₂ کند که خود الکترون‌ها را به فلاووپروتئین انتقال‌دهنده الکترون^۱ (ETF) منتقل می‌کند. سپس این الکترون‌ها از ETF به ETF-اوبی‌کینون اکسیدوردوکتاز انتقال

1. Electron transferring flavoprotein

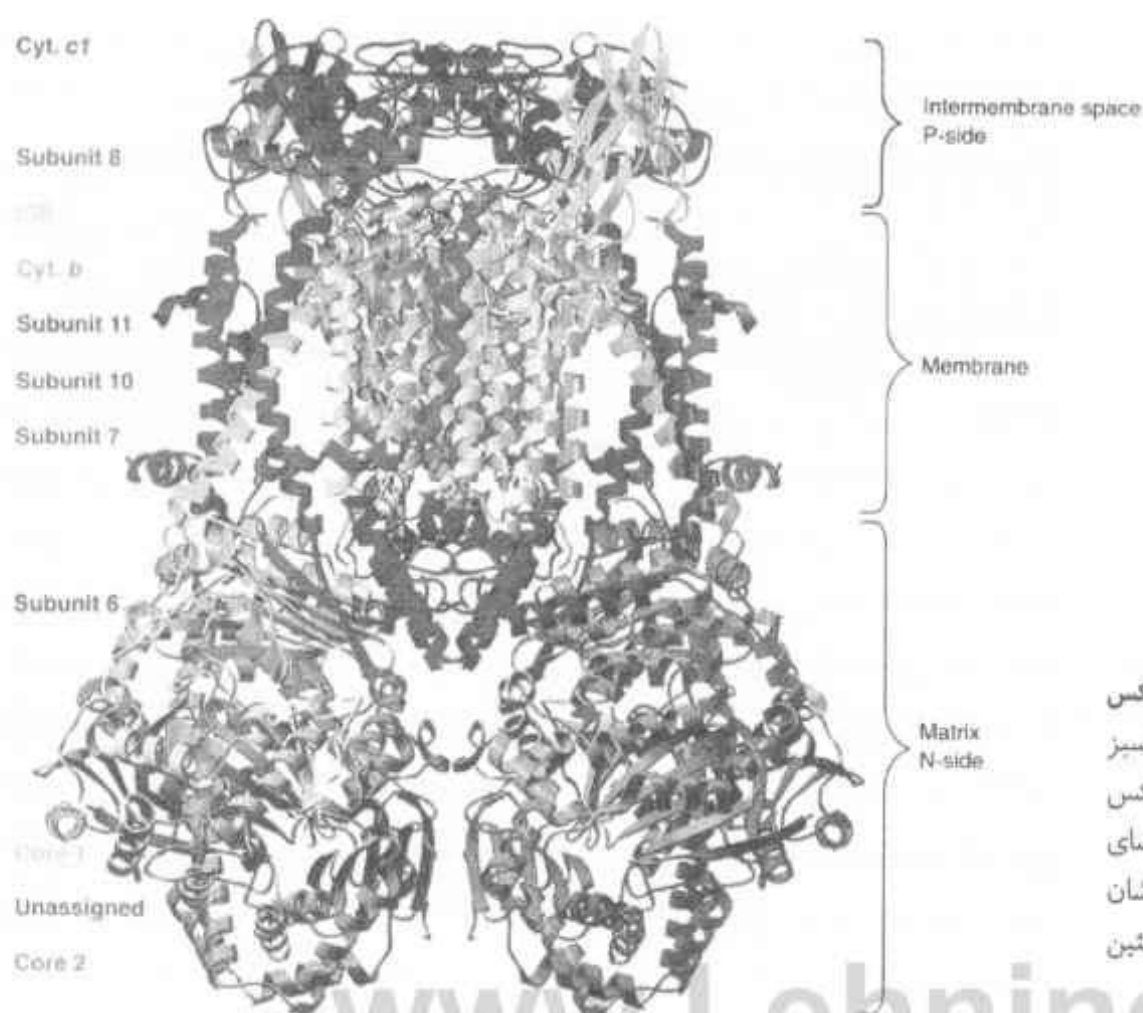
می‌بندد که الکترون‌ها را مستقیماً به اوبی‌کینون در غشاء داخلی منتقل می‌کنند. شکل ۳۳-۱۴ احیاء مخزن اوبی‌کینون توسط کمپلکس I، کمپلکس II، گلیسرول ۳-فسفات دهیدروژناز و ETF-اوبی‌کینون اکسیدوردوکتاز را نشان می‌دهد. اوبی‌کینول بعداً توسط کمپلکس III اکسیده می‌گردد.

کمپلکس III: اوبی‌کینول-سیتوکروم c اکسیدوردوکتاز

کمپلکس III یا سیتوکروم bc_1 ، انتقال دو الکترون از اوبی‌کینول به سیتوکروم c را همراه با جابه‌جایی چهار پروتون در عرض غشاء کاتالیز می‌کند. در پستانداران این کمپلکس آنزیمی شامل ۱۱ زیرواحد است که ۳ زیرواحد آن حاوی گروه‌های پروستتیک است که به عنوان مراکز ردوکس عمل می‌کنند. اینها عبارتند از سیتوکروم b که دو نوع هم، b_{562} و b_{566} دارد؛ سیتوکروم c_1 که یک گروه هم دارد؛ و پروتئین آهن-گوگرد ریسکه که حاوی یک دسته $2Fe2S_2$ است. اخیراً تفکیک ساختمان کامل کمپلکس III به طریق کریستالوگرافی اشعه X انجام شده است (شکل ۳۳-۱۴). کمپلکس یک دیمر (250 kDa برای هر مونومر) گلابی شکل با یک دومن بزرگ که 75 \AA به داخل ماتریکس میتوکندری امتداد یافته است و یک دومن کوچکتر حاوی گروه‌های سر پروتئین آهن-گوگرد ریسکه و سیتوکروم c_1 می‌باشد. دومن ترانس ممبران هر مونومر کمپلکس III متشکل از هشت مارپیچ α پروتئین آبگریز، سیتوکروم b به همراه مارپیچ‌های با لنگر غشایی پروتئین آهن-گوگرد ریسکه، و زیرواحدهای دیگر هر مونومر می‌باشد. اکسیداسیون اوبی‌کینول در جایگاه Q_o رخ می‌دهد که در سمت P غشاء میتوکندریایی به سمت فضای بین‌غشایی قرار دارد و یک الکترون به پروتئین آهن-گوگرد و الکترون دوم را به b_L و b_H همراه با آزادسازی دو پروتون به فضای بین‌غشایی، انتقال می‌دهد. مکانیسم تصور شده برای انتقال الکترون‌ها و پروتون‌ها در کمپلکس III تحت عنوان چرخه Q، در شکل ۳۴-۱۴ و یک نگاه دقیق‌تر ۱-۱۴ شرح داده شده است.

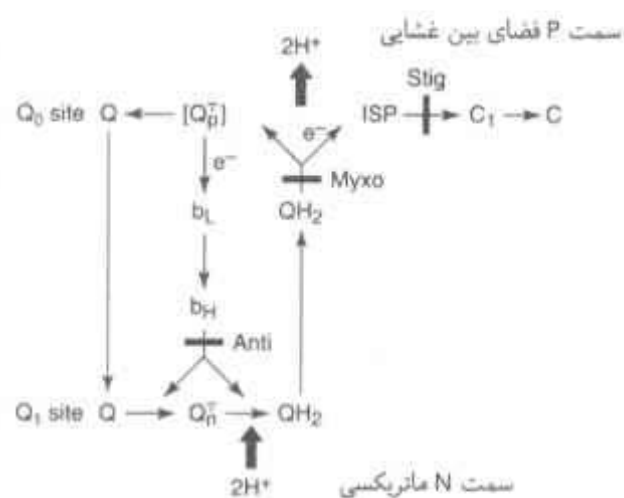
سیتوکروم‌ها

سیتوکروم‌ها پروتئین‌هایی هستند که یک گروه هم با اتصال محکم به پروتئین دارند (ص ۱۰۵۹). برخلاف هم موجود در هموگلوبین یا میوگلوبین که در آن آهن هم طی انتقال اکسیژن در حالت Fe^{2+} باقی می‌ماند، آهن موجود در هم سیتوکروم c در هنگام انتقال الکترون‌ها، به‌طور متناوب اکسیده (Fe^{3+}) یا احیاء (Fe^{2+}) می‌شود. سیتوکروم‌های مربوط به میتوکندری‌های پستانداران براساس باند α طیف جذبی و نوع گروه هم متصل به پروتئین، با a، b و c نشان داده می‌شوند (شکل ۳۵-۱۴). باند جذبی و پتانسیل ردوکس استاندارد بستگی به ساختمان هم و محیط آن در پروتئین دارد. سیتوکروم b و سیتوکروم‌های نوع b دیگر حاوی همان آهن-پروتوپورفیرین IX (شکل ۳۵-۱۴) موجود در هموگلوبین و میوگلوبین هستند؛ هرچند، این هم‌ها در داخل غشاء مدفون هستند و نمی‌توانند به O_2 متصل شوند.



شکل ۳۳-۱۴ مدلی برای ساختمان کریستالی کمپلکس دیمری سیتوکروم bc_1 . مارپیچ‌های α سیتوکروم b (سبز کمرنگ) از دامن عرض‌غشایی کمپلکس، این کمپلکس به اندازه ۷۵ Å به داخل ماتریکس و ۳۸ Å به داخل فضای بین‌غشایی امتداد می‌یابد. رنگ‌ها زیرواحدهایی را نشان می‌دهند که در سمت چپ مشخص شده‌اند. ISP پروتئین آهن-گوگرد است.

شکل ۳۴-۱۴ چرخه Q . اوبی‌کینول (QH_2) با انتقال یک الکترون به پروتئین آهن-گوگرد اکسید شده، دو پروتون به داخل فضای بین‌غشایی آزاد می‌کند، و در جایگاه Q_0 تولید سمی‌کینون (Q_p^+) می‌نماید که الکترون‌ها را از طریق هم‌های b_L و b_H انتقال می‌دهد تا تولید یک سمی‌کینون (Q_n^+) در جایگاه Q_1 شود. ملکول دوم QH_2 در جایگاه Q_0 اکسید می‌شود که همراه با آزادسازی دو الکترون و انتقال یک الکترون به پروتئین آهن-گوگرد و به (Q_n^+) در جهت تولید QH_2 همراه با برداشت دو پروتون از ماتریکس می‌باشد. محل‌های مربوط به اثر مهارکننده‌های میکسوتیازول (Myxo)، استیگمانتین (Stig) و آنتی‌میسین (Anti) نشان داده شده‌اند.



سیتوکروم‌های نوع c حاوی هم c است که از طریق اتصالات تیواستری که مستلزم زنجیرهای جانبی وینیل پروتوپورفیرین IX می‌باشند، اتصال کووالان به دو ریشه سیستئین پروتئین دارد. سیتوکروم‌های نوع a حاوی هم a هستند که شکل تغییر یافته پروتوپورفیرین IX می‌باشد (ص ۱۰۶۵) که در آن یک گروه فرمیل و یک زنجیر جانبی ایزوپرنوئید اضافه شده‌اند. دو شکل سیتوکروم a در سیتوکروم c اکسیداز، کمپلکس IV، وجود دارد.

چرخه Q برای انتقال الکترون و پمپ پروتون در کمپلکس III

آنیون اوبی سمی کینون قویاً احیاء شده تولیدی در جایگاه Q_0 بعد از انتقال اولین الکترون از اوبی کینول سریعاً یک الکترون به سیتوکروم b_L انتقال می‌دهد که بعداً یک الکترون به هم با پتانسیل بالا سیتوکروم b_H در جایگاه Q_1 می‌دهد. سپس سیتوکروم b_H احیاء شده این الکترون را در جایگاه Q_1 به اوبی کینون انتقال می‌دهد تا تولید یک اوبی سمی کینون پایدار شود. برای تکمیل چرخه Q، ملکول دوم اوبی کینول در جایگاه Q_0 اکسیده می‌شود که همراه با آزادسازی دو پروتون دیگر و انتقال یک الکترون به پروتئین آهن-گوگرد و الکترون دوم به هم b_L می‌باشد. هم b_L یک الکترون به b_H و نهایتاً به اوبی سمی کینون در جایگاه Q_1 انتقال می‌دهد تا تولید اوبی کینول همراه با برداشت دو پروتون از ماتریکس کند. این چرخه Q تشریح می‌کند که چگونه طی اکسیداسیون دو اوبی کینول در جایگاه Q_0 ، چهار پروتون به داخل فضای بین غشایی آزاد می‌شود، در حالی که دو پروتون از سمت ماتریکسی برداشت می‌شود تا اوبی کینون را در جایگاه Q_1 احیاء کند. پس به طور خالص دو پروتون به ازاء اکسیداسیون هر اوبی کینول آزاد می‌شود.

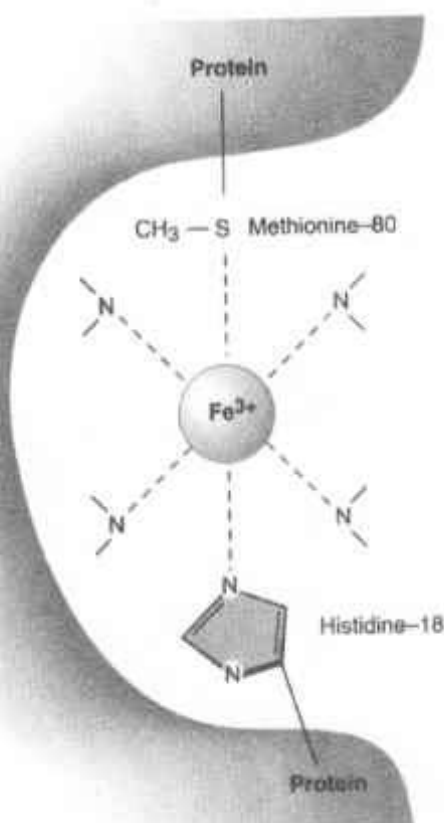
کمپلکس III حاوی دو هم نوع b ، یک هم b_L با پتانسیل بالا ($0.57V$) و یک هم b_H با پتانسیل پایین ($0.107V$)، به همراه یک سیتوکروم c_1 است. انتقال الکترون‌ها از میان این کمپلکس به بهترین شکل توسط چرخه Q شرح داده می‌شود که در آن به ازاء هر دو الکترون انتقالی از اوبی کینول به سیتوکروم c_1 چهار پروتون در عرض غشاء جابه‌جا می‌شود (شکل ۱۴-۳۸). برای تداوم انتقال الکترون، دو جایگاه اتصال اوبی کینون یا اوبی کینول مجزا برای کمپلکس $b c_1$ مورد نیاز است: یک جایگاه اکسیدکننده اوبی کینول (Q_0) حاوی هم b با پتانسیل پایین (هم b_L) موجود در سمت مثبت غشاء که به آن مهارکننده‌هایی نظیر میکسوتیازول و استیگماتلین اتصال می‌یابند؛ و یک جایگاه احیاءکننده اوبی کینون (Q_1) حاوی هم b با پتانسیل بالا (هم b_H) موجود در سمت منفی غشاء که به آن مهارکننده‌هایی نظیر آنتی مایسین اتصال می‌یابند. اکسیداسیون اوبی کینول در جایگاه Q_0 منجر به انتقال یک الکترون به دسته $2Fe2S$ پروتئین آهن-گوگرد همراه با آزادسازی دو پروتون به فضای بین غشایی می‌شود. سپس این پروتئین آهن-گوگرد یک الکترون را به هم سیتوکروم c_1 انتقال می‌دهد.

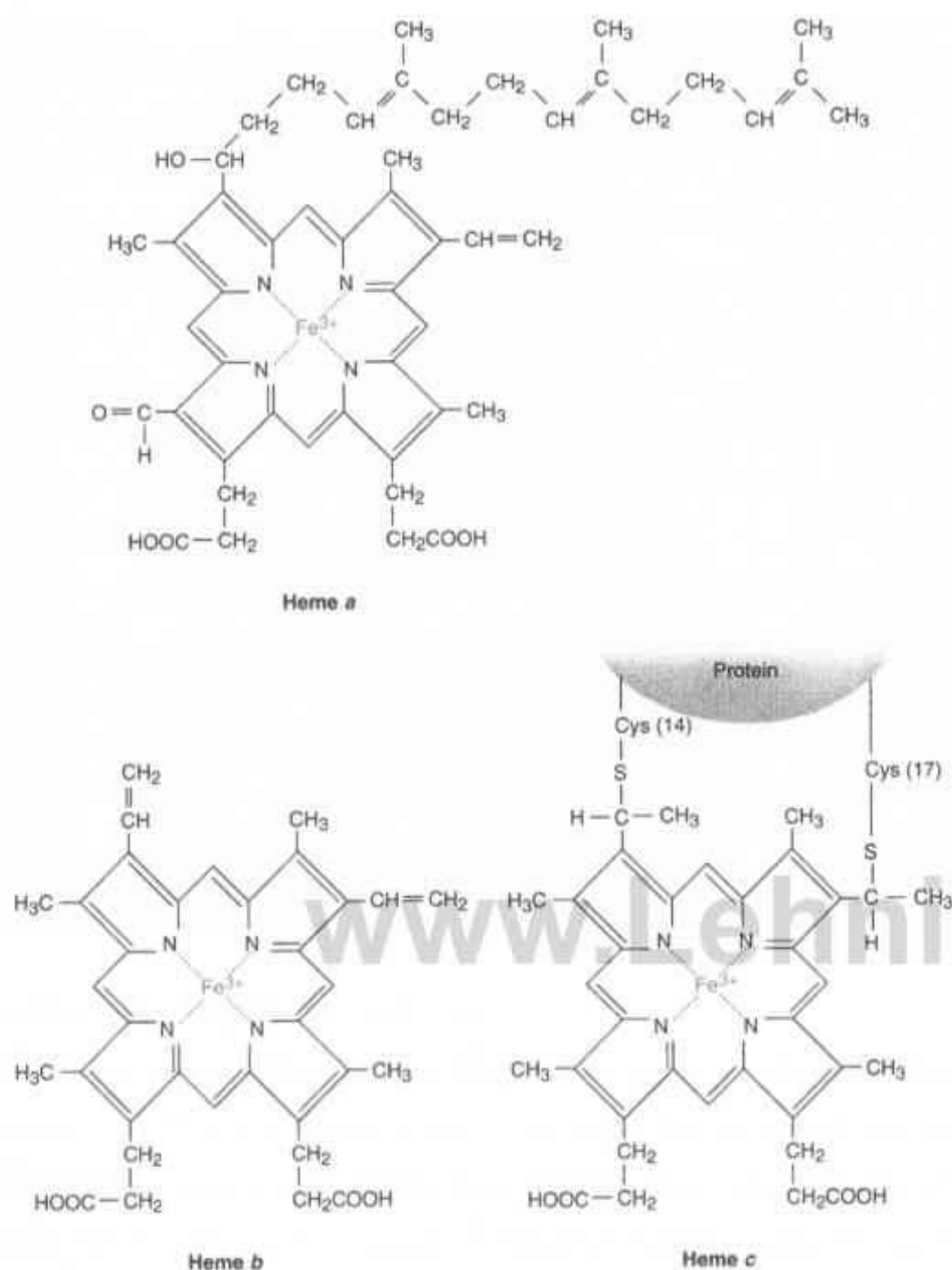
سیتوکروم c یک حامل الکترونی متحرک است

الکترون‌ها از طریق کمپلکس III به سیتوکروم c انتقال می‌یابند که یک پروتئین کروی آشوبست 13 kDa می‌باشد. گروه هم مسطح در وسط پروتئین قرار دارد و توسط ریشه‌های آمینو اسید احاطه شده و از طریق اتصالات اتر وینیلی، اتصال کووالان به دو ریشه سیستئین دارد (شکل ۱۴-۳۵). آهن هم با یک نیتروژن یک هیستیدین و یک اتم سولفور یک متیونین ایجاد پیوند کوئوردینانس کرده و بنابراین مانع تعامل هم با O_2 می‌شود (شکل ۱۴-۳۶). سیتوکروم c ، همانند اوبی کینون، یک حامل الکترونی متحرک است. این هم به واسطه تیرهای الکترواستاتیک اتصال شستی با سطح خارجی غشاء داخلی دارد و در این محل به سیتوکروم c_1 کمپلکس III متصل است و الکترون‌ها را از آن دریافت می‌کند. سپس سیتوکروم c احیاء شده در طول سطح غشاء حرکت کرده تا از طریق اتصالات الکترواستاتیک با زیرواحد II سیتوکروم c اکسیداز تعامل نموده و الکترون‌ها را به جایگاه Cu_A بدهد.

کمپلکس IV: سیتوکروم c اکسیداز

کمپلکس IV الکترون‌ها را از سیتوکروم c به O_2 ، گیرنده نهایی الکترون، انتقال داده تا تولید آب کند که با جابه‌جایی پروتون‌ها در عرض غشاء جفت می‌شود. کمپلکس پستانداران متشکل از ۱۳ زیرواحد با جرم کلی 200 kDa می‌باشد و دو سیتوکروم a و a_3 به همراه

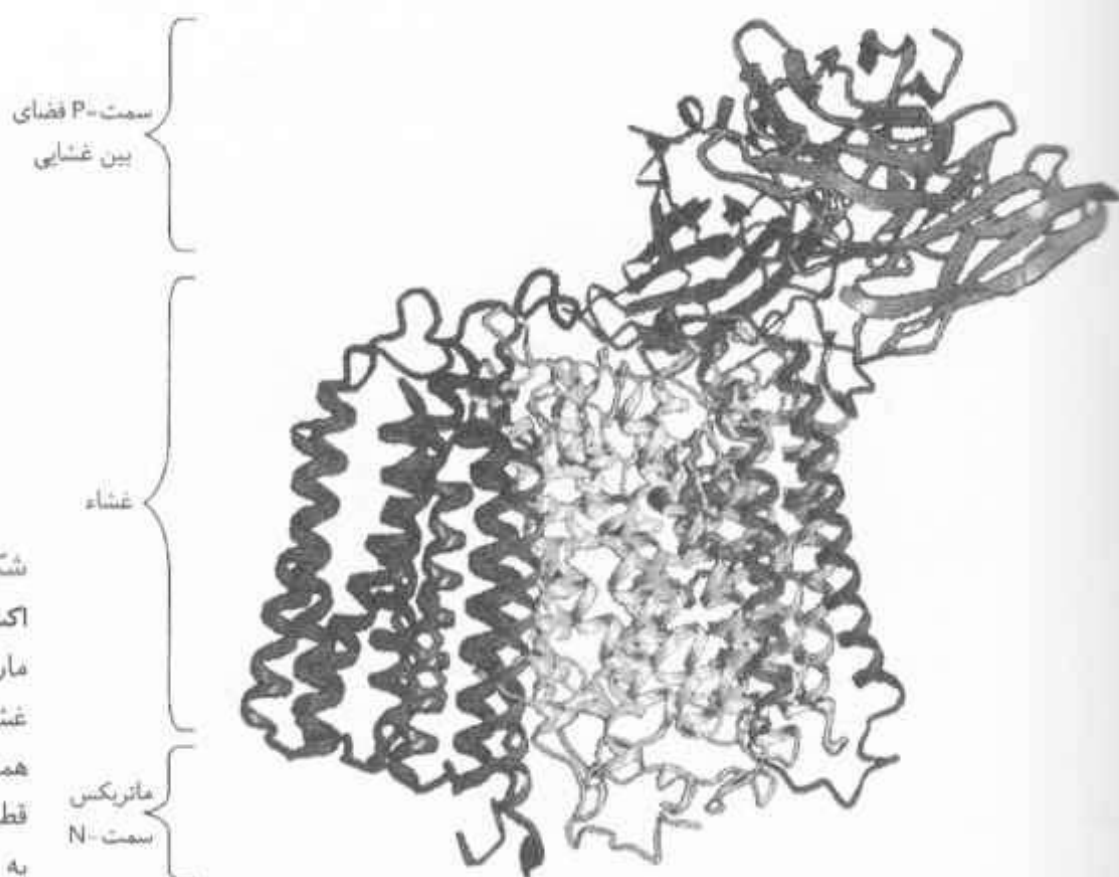
شکل ۱۴-۳۶ شش موقعیت کوئوردیناسیون سیتوکروم c .



شکل ۳۵-۱۴ ساختمان هم a، هم b، و هم c.

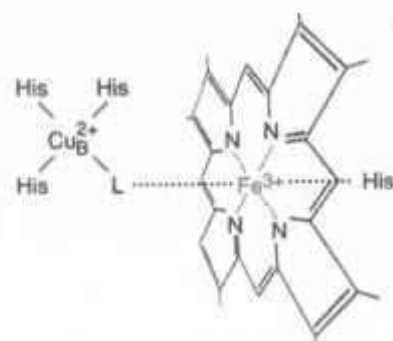
دو مرکز مس تحت عناوین Cu_A و Cu_B دارد. یک سیتوکروم c ساده‌تر با تنها سه یا چهار زیرواحد، واکنش‌های مشابه انتقال الکترون و پمپ پروتون را در غشاء‌های باکتریایی انجام می‌دهد. این سه زیرواحد همولوگوس با سه زیرواحد بزرگتر سیتوکروم c اکسیداز پستانداران می‌باشند که توسط DNA میتوکندریایی (mtDNA) کد می‌شوند. زیرواحدهای باقیمانده کمپلکس IV توسط DNA هسته کد شده و ممکن است زیرواحدهای تنظیمی باشند و یا در همایش کمپلکس نقش داشته باشند.

ساختمان کریستالی یک سیتوکروم c اکسیداز باکتریایی و کمپلکس IV از میتوکندری‌های قلب گاو تعیین شده است (شکل ۳۷-۱۴). زیرواحد I، بزرگترین زیرواحد، حاوی دوازده مارپیچ ترانس ممبران است، ولی فاقد هر نوع دامن خارج غشایی قابل توجه می‌باشد. دو گروه هم، هم a و a_3 ، به زیرواحد I اتصال دارند و هم با اتم‌های نیتروژن ریشه‌های حفظ



شکل ۳۷-۱۴ مدلی از ساختمان کریستالی سیتوکروم c اکسیداز از باکتری *Paracoccus denitrificans*. زیرواحد I (۲) مارپیچ عرض غشایی (زرد، زیرواحد II (۲) مارپیچ عرض غشایی (آبی، زیرواحد III (۷) مارپیچ عرض غشایی (سبز، همراه با یک فسفولیپید مدفون شده به رنگ صورتی می باشد. قطعه آنتی بادی مورد استفاده برای انجام کریستالیزاسیون به رنگ سیان است.

شده هیستیدین ایجاد پیوند کوئوردینانت کرده است. صفحات هر دو هم عمود بر غشاء می باشند. زیرواحد I همچنین حاوی یک اتم مس (Cu_B) است که با هم a_3 یک مرکز دوهسته ای به وجود می آورد که در انتقال الکترون ها از هم به O_2 نقش دارد (شکل ۳۸-۱۴). زیرواحد II یک دومن بزرگ دارد که از سمت سیتوزولی غشاء داخلی بیرون زده است؛ این محل به سیتوکروم c احیاء شده اتصال یافته و حاوی دو اتم مس متصل به گروه های سولفیدریل دو ریشه سیستئینی (تحت عنوان Cu_A) می باشد. زیرواحد III حاوی هفت مارپیچ ترانس ممبران با دومن های خارج غشایی ناچیز است، ولی فاقد حامل ردوکس می باشد. زیرواحدهای II و III در سمت های مخالف زیرواحد I قرار دارند؛ نقش زیرواحد III مشخص نیست. الکترون ها از سیتوکروم c احیاء شده ابتدا به Cu_A ، سپس به هم a و نهایتاً به مرکز دوهسته ای حاوی Cu_B و هم a_3 انتقال می یابند و در اینجا انتقال چهار الکترون به اکسیژن رخ می دهد (شکل ۳۹-۱۴ و یک نگاه دقیق تر ۲-۱۴). انتقال چهار الکترون برای تولید آب منجر به برداشت چهار پروتون از ماتریکس برای احیاء اکسیژن و جایجایی چهار پروتون در عرض غشاء میتوکندری می شود که در ایجاد شیب الکتروشیمیایی همکاری می کند (شکل ۳۹-۱۴).

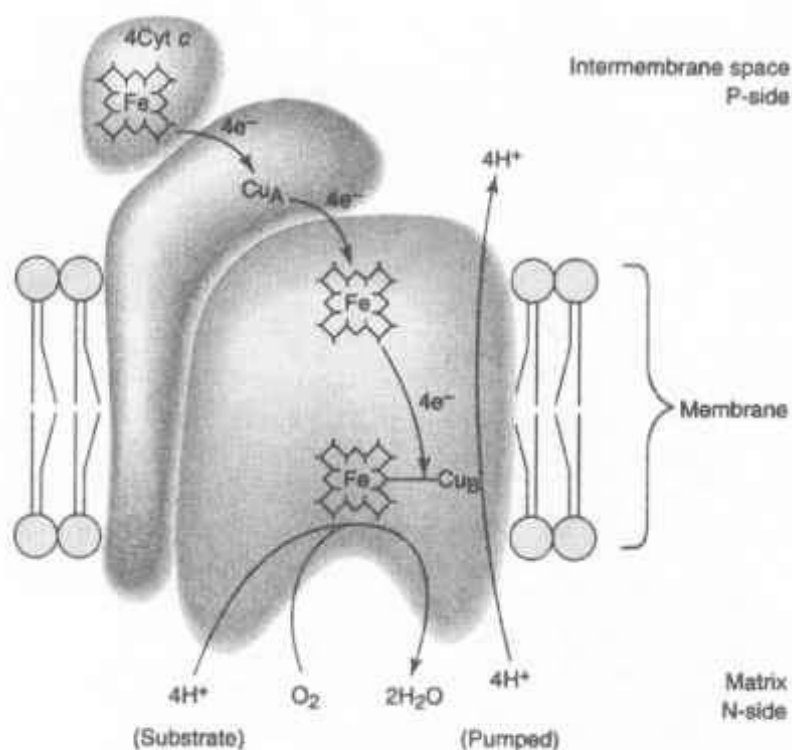


Copper "B" Heme a_3

شکل ۳۸-۱۴ مرکز دوهسته ای سیتوکروم c اکسیداز که هم a_3 و Cu_B را نشان می دهد. L یک لیگاند فرض شده ولی ناشناخته می باشد.

مهارکننده های زنجیر انتقال الکترون

یک تصویر پویا از زنجیر انتقال الکترون همراه با افزایش شناخت از جزئیات شیمی کمپلکس های مختلف زنجیر تنفس ساخته شده است (شکل ۴۰-۱۴). هر کمپلکس به طور



شکل ۳۹-۱۴ مسیرهای انتقال الکترون و پروتون از میان سیتوکروم c اکسیداز، سیتوکروم c به سطح زیرواحد II متصل شده و الکترون‌ها را به CuA انتقال می‌دهد. الکترون‌ها از CuA به هم a و سپس به مرکز دوهسته‌ای (هم a₃ و CuB) انتقال داده می‌شوند که در آنجا اکسیژن به آب احیاء می‌گردد. برای احیاء اکسیژن، چهار پروتون به مرکز دوهسته‌ای منتقل و چهار پروتون توسط یک کانال متفاوت در عرض غشاء پمپ می‌شود.

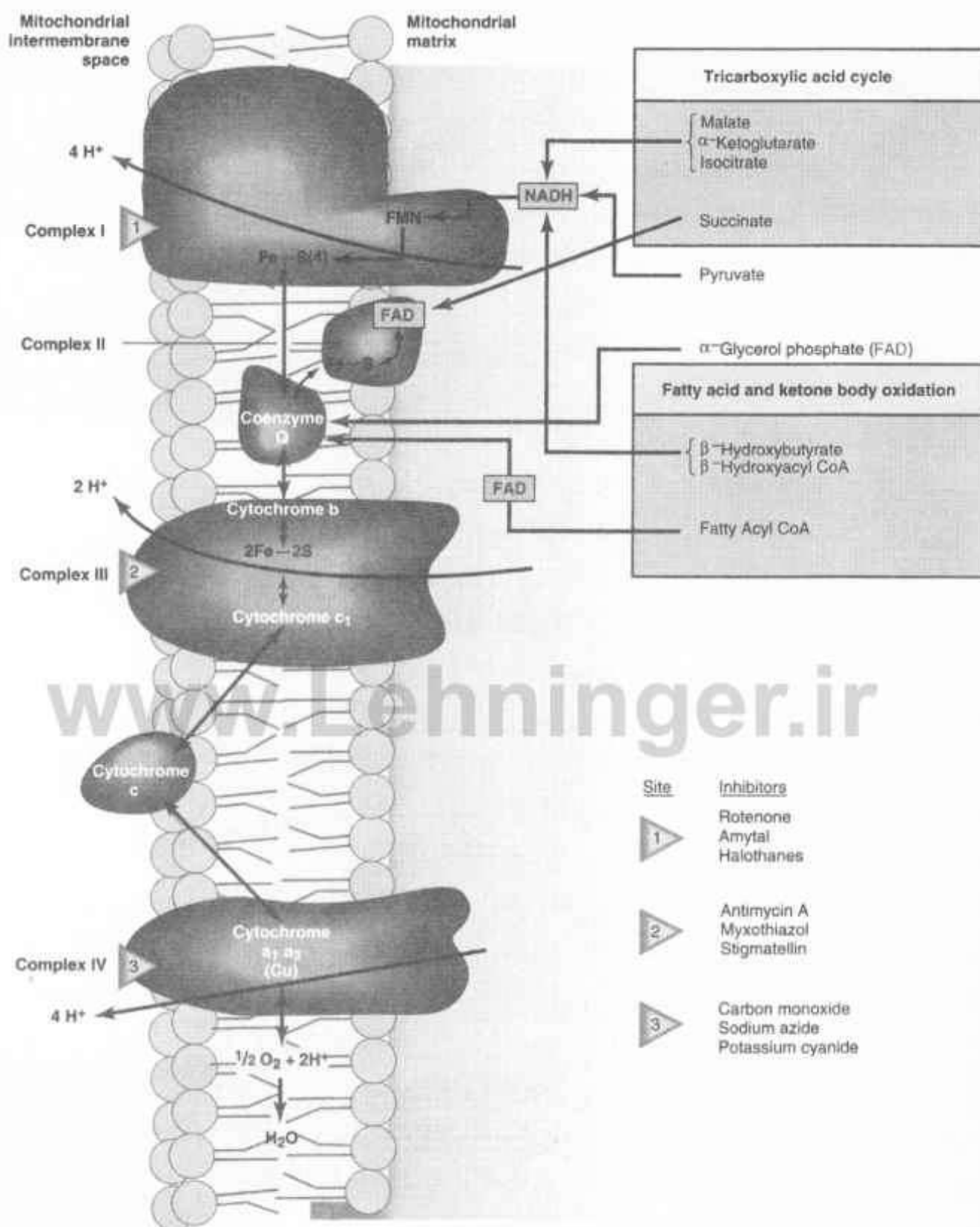
یک نگاه دقیق‌تر ۲-۱۴

مسیرهای انتقال الکترون از میان کمپلکس IV

چهار پروتون از ماتریکس و تولید آب شود. از آنجایی که هر حامل ردوکس موجود در کمپلکس IV یک حامل تک-الکترونی است و احیاء O_2 به آب نیاز به چهار الکترون دارد، واکنش‌های کاتالیزشونده توسط کمپلکس IV طوری به وجود آمده‌اند تا مانع آزادسازی ترکیبات واسطه اکسیژنی نسبتاً احیاء شده سمی نظیر سوپراکسید، پراکسید هیدروژن یا رادیکال‌های هیدروکسیل شوند (قسمت ۱۰-۱۴ را ببینید). هر کدام از ترکیبات واسطه تولیدی در طی احیاء O_2 به شکل با اتصال محکم به مرکز دوهسته‌ای باقیمانده و بنابراین تا تولید آب از جداشدن آن به شدت جلوگیری می‌شود.

الکترون‌ها از سیتوکروم c احیاء شده به جایگاه Cu_A بر روی زیرواحد II و سپس به هم a موجود بر زیرواحد I کمپلکس IV انتقال می‌یابند (شکل ۳-۱۴). Cu_A و هم a در فاصله ۱/۵ Å از یکدیگر قرار دارند که امکان انتقال سریع الکترون را فراهم می‌سازد. سپس الکترون‌ها به مرکز دوهسته‌ای متشکل از Cu_B و هم a₃ انتقال می‌یابند و از اینجا انتقال نهایی الکترون‌ها به O_2 رخ می‌دهد. در ابتدا، دو الکترون به یک O_2 انتقال می‌یابند که اتصال محکم به مرکز دوهسته‌ای دارد که نتیجه آن تولید یک مشتق پراکسی اکسیژن (O_2^{2-}) می‌باشد. دو الکترون دیگر نیز انتقال یافته که همراه با برداشت

مستقل در غشاء داخلی قرار دارد و آزادانه حرکت می‌کند. کمپلکس‌های I و II، و سایر فلاووپروتئین دهیدرونازها، در غشاء انتشار یافته و الکترون‌ها را به مخزن اوبی‌کینونی موجود در غشاء انتقال می‌دهند. اوبی‌کینول نیز انتشار آزاد در غشاء دارد و توسط کمپلکس III اکسیده می‌گردد. الکترون‌ها از کمپلکس III به سیتوکروم c انتقال می‌یابند که در طول سطح غشاء به سمت کمپلکس IV انتشار می‌یابد تا در آنجا الکترون‌های آن به O_2 انتقال



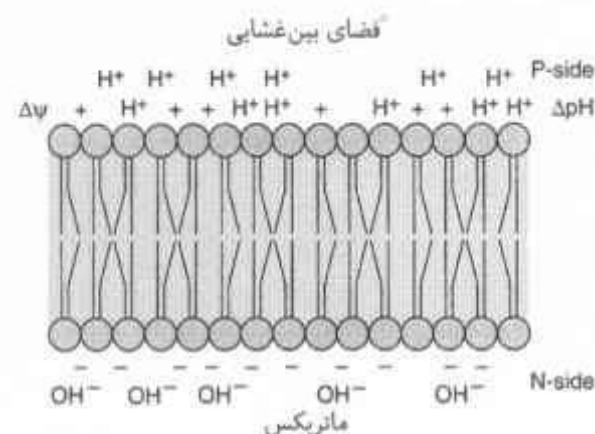
شکل ۱۴-۴۰ مروری بر زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی که موقعیت کمپلکس‌های I تا IV، اوبی‌کینون، سیتوکروم c را در غشاء داخلی، مسیرهای انتقال الکترون، و جایگاه‌های پمپ پروتون را نشان می‌دهد. جفت‌های اتصالیه‌ای مهارکننده‌های اختصاصی بر روی کمپلکس‌ها در کمپلکس I (روتنون، آمیتال، و هالوتان‌ها)، کمپلکس III (آنتی‌مایسین A، میکسوتیازول، و استیگماتلین)، و در کمپلکس IV (متواکسید کربن، سدیم سیانید، و سیتاید پتاسیم) نشان داده شده‌اند.

یابند. در حال حاضر این موضوع مورد قبول است که انتقال دو الکترون از NADH به O_2 منجر به جابه‌جایی 10 پروتون در عرض غشاء می‌شود که برای کمپلکس‌های I و IV هر کدام شامل چهار پروتون و برای کمپلکس III شامل دو پروتون می‌باشد. لذا شیب الکترو-شیمیایی ایجاد می‌شود که انرژی مورد نیاز برای سنتز ATP توسط ATP سنتاز را فراهم می‌کند (ص ۷۷۵).

شکل ۴۰-۱۴ محل‌هایی را نشان می‌دهد که مهارکننده‌های اختصاصی اتصال یافته و جریان الکترون را مسدود می‌کنند. روتون که معمولاً به عنوان حشره‌کش مورد استفاده قرار می‌گیرد، به طریق استوکیومتری به کمپلکس I اتصال یافته و مانع احیاء اوبی‌کینون می‌شود. پیرسیدین^۱، آمیتال و سایر باریتورات‌ها، شامل هالوتان‌هایی که به عنوان داروی بیهوشی عمل می‌کنند، نیز کمپلکس I را از طریق مهار انتقال الکترون‌ها از مراکز آهن-گوگرد به اوبی‌کینون، متوقف می‌سازند. کمپلکس II توسط کربوکسین^۲ و تنویل‌تری-فلورواستن^۳ و همچنین توسط مالونات که مهارکننده رقابتی برای سوپسترای سوکسینات است، مهار می‌گردد. آنتی‌مایسین به عنوان یک آنتی‌بیوتیک، از طریق اتصال به جایگاه Q_1 و مسدودسازی انتقال الکترون‌ها از هم سیتوکروم b_H به اوبی‌کینون، سبب مهار انتقال الکترون از میان کمپلکس III می‌شود. سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، نظیر میکسوتیازول و استیگماتلین از طریق اتصال به جایگاه Q_0 و مسدودسازی انتقال الکترون‌ها از اوبی‌کینول به مرکز $2Fe_2S$ پروتئین آهن-گوگرد، انتقال الکترون از میان کمپلکس III را متوقف می‌سازند. کمپلکس IV توسط سیانید (CN^-)، آزید (N_3^-)، H_2S و منواکسید کربن (CO_2) مهار می‌شود. سیانید و آزید اتصال محکم به شکل اکسیده (Fe^{3+}) هم a_3 پیدا نموده و مانع انتقال الکترون‌ها از هم a به مرکز دوهسته‌ای می‌شود. برعکس، منواکسید کربن به طور رقابتی با O_2 به شکل احیاء شده (Fe^{3+}) هم a_3 اتصال یافته و مانع انتقال الکترون به O_2 می‌شود. لذا مهار انتقال الکترون می‌تواند ریایی منجر به اختلال در عملکرد فسفریلاسیون اکسیداتیو در تولید انرژی شده که نتیجه آن مرگ موجود زنده می‌باشد (ارتباط بالینی ۳-۱۴). شکل ۴۰-۱۴ همچنین سه جایگاه جابه‌جایی پروتون‌ها در عرض غشاء میتوکندری در هنگام انتقال الکترون را نشان می‌دهد که در تولید شیب الکتروشیمیایی مورد استفاده برای سنتز ATP همکاری دارد. چهار پروتون توسط انتقال الکترون از طریق کمپلکس‌های I و IV پمپ می‌شود، در حالی که این میزان برای کمپلکس III دو پروتون است.

۷-۱۴ • فسفریلاسیون اکسیداتیو

انرژی که طی انتقال الکترون‌ها به O_2 از طریق زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی آزاد می‌شود، به مصرف جابه‌جایی پروتون‌ها در عرض غشاء داخلی میتوکندری و ایجاد یک شیب پروتونی می‌رسد (شکل ۴۱-۱۴). بدین ترتیب فضای بین غشایی اسیدی‌تر و فضایی



شکل ۴۱-۱۴ شیب الکتروشیمیایی متشکل از شیب بارها ($\Delta\psi$) و غلظت پروتون (ΔpH) در عرض غشاء داخلی میتوکندری.

1. Piericidin 2. Carboxin 3. Thenoyltrifluoroacetone

سمومیت با سیانید

نیترات‌های مختلف می‌باشد که اکسی‌هموگلوبین را با اکسیداسیون Fe^{2+} هموگلوبین به Fe^{3+} به متهموگلوبین تبدیل می‌کند. سپس متهموگلوبین (Fe^{3+}) از طریق ایجاد یک کمپلکس متهموگلوبین-سیانید، با سیتوکروم $a_3(Fe^{3+})$ رقابت می‌کند. تجویز تیوسولفات سبب می‌شود تا سیانید با آنزیم روداز واکنش نموده و تولید تیوسانات غیرسمی کند. سیتوکروم c اکسیداز همچنین توسط منواکسید کربن (CO) که به شکل احیاء شده هم با اتصال می‌یابد و توسط H_2S مهار می‌شود.

استنشاق گاز سیانید هیدروژن یا خوردن سیانید پتاسیم منجر به مهار سریع و وسیع زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی در مرحله سیتوکروم اکسیداز می‌شود. سیانید یکی از قوی‌ترین و سریع‌العمل‌ترین سموم شناخته شده می‌باشد. سیانید به Fe^{3+} هم a_3 در سیتوکروم c اکسیداز اتصال می‌یابد که مرحله انتهایی زنجیر انتقال الکترون را کاتالیز می‌کند. تنفس میتوکندریایی و تولید انرژی متوقف شده و سریعاً مرگ سلولی حادث می‌شود. مرگ در نتیجه آتوکسی بافتی، به‌خصوص در سیستم عصبی مرکزی، رخ می‌دهد. پاترن سمومیت با سیانید، در صورت تشخیص سریع سمومیت، تجویز

ماتریکسی قلبیایی تر می‌شود. به‌طور همزمان، سمت خارجی غشاء بار مثبت بیشتری پیدا می‌کند و سمت ماتریکسی منفی تر می‌شود تا یک شیب بار الکتریکی به وجود آید، زیرا هیچ جابه‌جایی جبرانی برای یون با بار منفی وجود ندارد.

در هنگام انتقال دو الکترون از NADH به O_2 ، حدود 10 پروتون در عرض غشاء پمپ می‌شود تا شیب الکتروشیمیایی به وجود آید (شکل ۴-۱۴ را ببینید). انرژی آزاد کل حاصل از جابه‌جایی پروتون‌ها و توزیع بار در عرض غشاء را می‌توان از معادله زیر محاسبه کرد که در آن Z میزان مطلق بار، f ثابت فارادی و ψ پتانسیل غشایی است:

$$\Delta G^0 = 2.3RT\Delta pH + Zf\psi$$

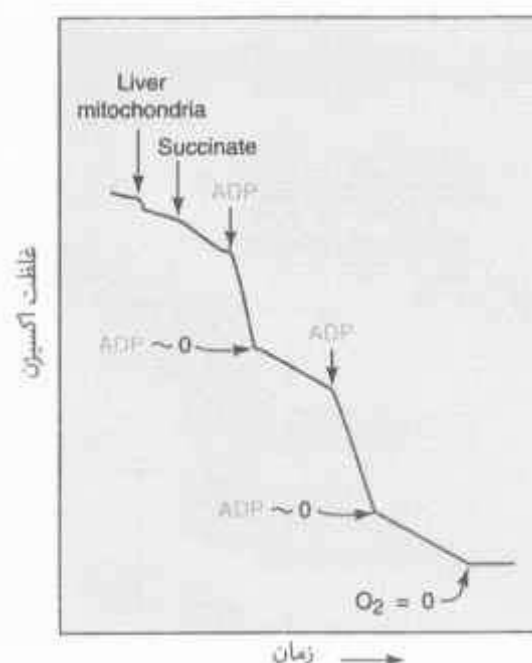
در میتوکندری‌هایی که تنفس فعال دارند، تغییر pH مشاهده شده در عرض غشاء برابر $1.0 - 0.75$ واحد pH می‌باشد که معادل پتانسیل غشایی $2.0 - 0.15$ V است. لذا ΔG^0 تقریباً برابر 200 kJ برای جابه‌جایی $10 H^+$ در عرض غشاء طی انتقال الکترون‌های NADH به O_2 محاسبه می‌شود. این ΔG^0 را همچنین می‌توان از تفاوت در پتانسیل‌های ردوکس استاندارد این جفت ردوکس محاسبه کرد. ΔG^0 جفت‌های ردوکس NADH و O_2 برابر 219 kJ/mol می‌باشد (قسمت ۶-۱۴) که نشان می‌دهد انرژی انتقال الکترون به‌شکل مؤثری در پتانسیل الکتروشیمیایی تسخیر می‌شود. انرژی ذخیره شده در شیب پروتونی و یاری و شیب الکتروشیمیایی که نیروی محرک پروتونی^۱ نیز نامیده می‌شود، سنتز ATP با حرکت پروتون‌ها در جهت شیب الکتروشیمیایی از طریق ATP سنتاز را با مکانیسمی ممکن می‌سازد که بعداً در این قسمت مورد بحث قرار خواهد گرفت.

جفت شدن سنتز ATP با انتقال الکترون

سرعت مصرف ATP سرعت سنتز ATP در میتوکندری‌ها را تنظیم می‌کند که به نوبه

1. Proton motive force

خود تنظیم‌کننده سرعت انتقال الکترون است. همان‌طور که براساس تجربه نشان داده شده در شکل ۱۴-۴۲ شرح داده شده است، جفت شدن سنتز ATP با انتقال الکترون توسط شیب الکتروشیمیایی حاصل می‌شود. سرعت انتقال الکترون براساس سرعت مصرف O_2 توسط یک سوسپانسیون از میتوکندری‌های کبدی، تنها بعد از افزودن یک دهنده الکترونی (سوکسینات در این تجربه) و ADP (یک گیرنده فسفات) به علاوه فسفات P_i اندازه‌گیری شد. تبدیل تمامی ADP اضافه شده به ATP سبب برگشت سرعت به میزان قبل از افزودن ADP می‌شود. لذا سرعت انتقال الکترون، یا مصرف O_2 ، قویاً با سنتز ATP جفت می‌شود. شیمیوسمز^۱ به راحتی این ارتباط را توجیه می‌کند که گاهی به آن کنترل تنفسی گفته می‌شود. وقتی سلول نیاز پایینی به انرژی دارد، ATP تجمع یافته و شیب پروتونی برای سنتز ATP مورد استفاده قرار نمی‌گیرد. بزرگی شیب پروتونی افزایش یافته تا اینکه انرژی مورد نیاز برای پمپ پروتون‌ها در عرض غشاء و در شیب الکتریکی موجود برابر با انرژی آزاد شده در هنگام انتقال الکترون‌ها از NADH به O_2 شود. در این زمان، با رسیدن به تعادل، انتقال الکترون در عرض غشاء متوقف می‌شود. در سلول‌هایی که از ATP استفاده می‌کنند، تجمع ADP منجر به تحریک ATP سنتز می‌شود. در حالی که ATP سنتز می‌شود، بزرگی شیب پروتونی با حرکت پروتون از میان ATP سنتز جهت تأمین انرژی مورد نیاز سنتز ATP، کاهش می‌یابد. در نتیجه، فشار معکوس پروتون بر روی زنجیر انتقال الکترون کاهش می‌یابد. افزایش سرعت انتقال الکترون از طریق این زنجیر، اکسیداسیون NADH را تحریک می‌کند و سبب تولید NAD^+ می‌شود. افزایش غلظت NAD^+ همراه با افزایش غلظت ADP در سلول‌هایی که به‌طور فعالی ATP را مصرف می‌کنند، سبب تحریک واکنش‌های چرخه TCA و اکسیداسیون اسید چرب می‌شود. به این طریق، نیاز به ATP در سلول به‌طریق هماهنگ، سرعت جریان الکترون از میان زنجیر انتقال الکترون و واکنش‌های چرخه TCA و اکسیداسیون اسید چرب را تنظیم می‌کند.



شکل ۱۴-۴۲ نمایش جفت شدن انتقال الکترون با فسفریلاسیون اکسیداتیو در یک سوسپانسیون میتوکندری‌های کبدی. در یک محیط حاوی P_i افزودن ADP سبب تحریک انتقال الکترون می‌شود که به صورت برداشت اکسیژن اندازه‌گیری می‌شود. این را کنترل تنفسی گویند.

نسبت‌های P/O برای انتقال الکترون میتوکندریایی و فسفریلاسیون اکسیداتیو

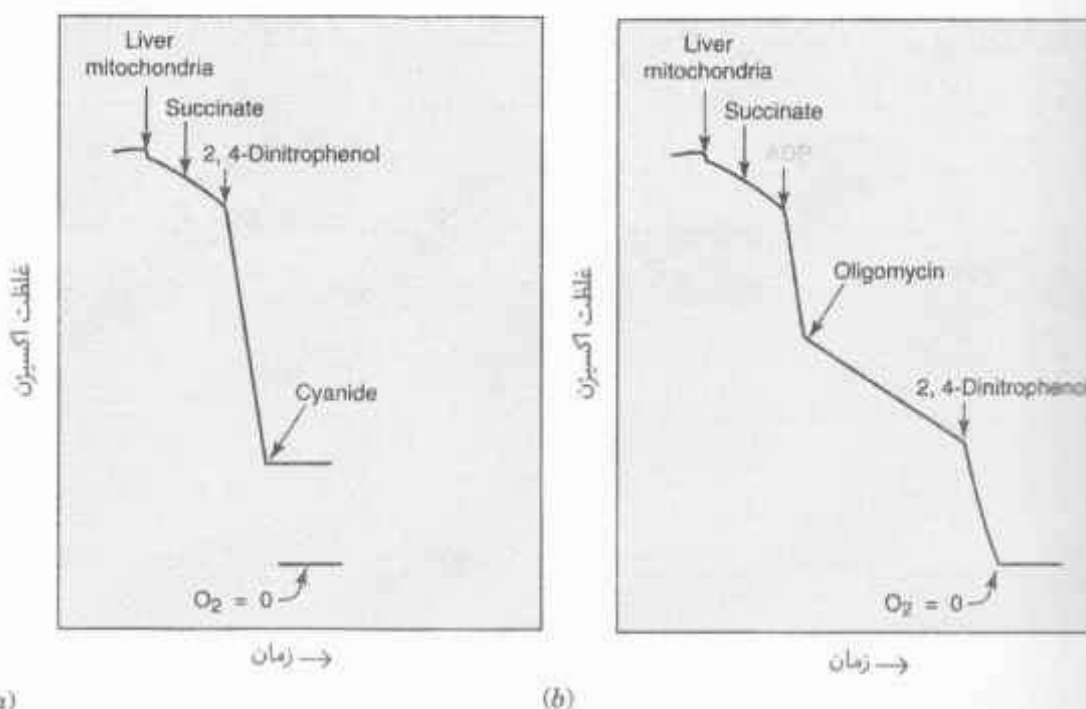
نسبت P/O (فسفات قرارگرفته در داخل ATP به ازاء اتم‌های O_2 مصرف شده) معیاری از تعداد ملکول‌های ATP تولیدی در هنگام انتقال دو الکترون از میان تمامی یا قسمتی از زنجیر انتقال الکترون می‌باشد. به‌طور کلاسیک، قبلاً معتقد بودند نسبت P/O برای انتقال دو الکترون از سوبستراهای مرتبط با NADH تا O_2 برابر ۳، برای سوکسینات تا O_2 برابر ۲ و برای سیتوکروم c احیاء شده به O_2 برابر ۱ می‌باشد. این نسبت‌های P/O مطرح می‌کردند به ازاء انتقال الکترون از میان هر کدام از کمپلکس‌های I، III و IV پمپ‌کننده پروتون، یک ATP تولید می‌شود. هرچند با توجه به اینکه محاسبات اخیر نشان داده‌اند که طی انتقال دو الکترون از NADH به O_2 ، ۱۰ پروتون از عرض غشاء میتوکندری پمپ

1. Chemiosmosis

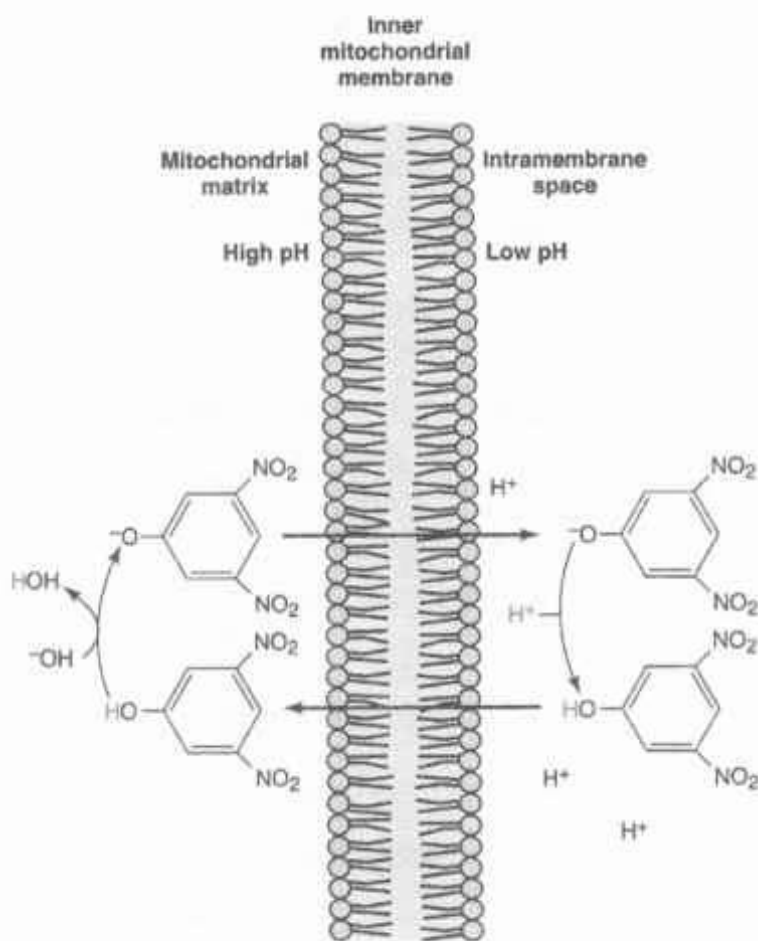
می‌شود، در حالی که برای سنتز یک ATP و انتقال آن از عرض غشاء نیاز به چهار پروتون دارد، سؤالاتی در خصوص نسبت‌های واقعی P/O مطرح گردید. این استوکیومتری‌های پروتونی منجر به نسبت P/O محاسبه شده ۲/۵ شد. در حقیقت، با اندازه‌گیری‌های تجربی اخیر مشخص شده است نسبت P/O برای سوسترهای مرتبط با NADH حدود ۲/۵ و برای سوکسینات حدود ۱/۵ می‌باشد.

اثرات جداکننده‌ها و مهارکننده‌های سیستم انتقال الکترون - فسفریلاسیون اکسیداتیو

با استفاده از موادشیمیایی یا جداکننده‌ها^۱، نظیر ۲،۴-دی‌نیتروفنل و کربونیل سیانید پارا-تری‌فلوروئمتوکسی‌فنیل هیدرازین، می‌توان انتقال الکترون و سنتز ATP را از یکدیگر جدا نمود. بعد از افزودن یک جداکننده به یک سوپانسیون از میتوکندری‌های کبدی که شدیداً جفت شده هستند و میزان برداشت پایین O_2 را دارند، یک افزایش سریع در میزان مصرف O_2 مشاهده می‌شود (شکل ۴۳-۱۴). از آنجایی که انتقال الکترون از سنتز ATP جدا می‌شود، انتقال الکترون ممکن است بدون سنتز ATP ادامه یابد. جداکننده‌ها اسیدهای ضعیف آگریزی هستند که یک پروتون را در فضای بین غشایی برداشت می‌کنند که در آن غلظت پروتون‌ها به دلیل انتقال الکترونی فعال بیشتر می‌باشد. این جداکننده‌های پروتونه که لیپید دوست هستند، سریعاً به داخل ماتریکس میتوکندری انتشار یافته و در این محل پروتون را از دست می‌دهند که در آن غلظت پروتون پایین‌تر می‌باشد. همان‌طور که در شکل ۴۴-۱۴ نشان داده شده است، بدین ترتیب شیب پروتونی می‌تواند به طور کامل از بین رفته و سنتز ATP متوقف گردد.



شکل ۴۳-۱۴ مهار و جداسازی فسفریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری‌های کبدی. (a) افزودن جداکننده ۲،۴-دی‌نیتروفنل با از بین بردن شیب پروتونی، سبب تحریک سرعت برداشت اکسیژن می‌شود. افزودن سیانید مانع برداشت اکسیژن می‌شود. (b) تحریک برداشت اکسیژن توسط ADP، به واسطه اولیگومایسین مهار می‌شود که مسدودکننده حرکت پروتون‌ها از میان F_0 کمپلکس ATP سنتاز است. افزودن جداکننده، ۲،۴-دی‌نیتروفنل همراه با برداشت اثر مهار اولیگومایسین (a) و تحریک سرعت برداشت اکسیژن است.



شکل ۴-۱۴ فعالیت جداکننده ۴،۲-دی نیتروفل به عنوان یک یونفور پروتونی که pH را در دو سمت غشاء داخلی میتوکندری متعادل می‌سازد. ۴،۲-دی نیتروفل اسید ضعیفی است که یک پروتون از فضای بین غشایی (سمت P غشاء) که غلظت پروتونی بالایی دارد برداشت کرده و آن را در عرض غشاء به سمت ماتریکس (سمت N غشاء) حمل می‌کند که در آنجا به دلیل غلظت پایین پروتون آزاد می‌شود.

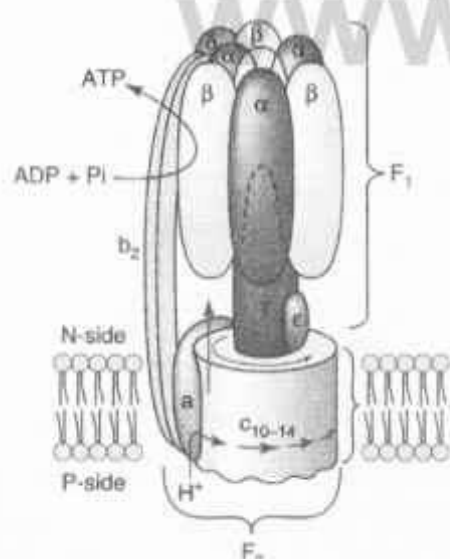
همان‌طور که در شکل ۴-۱۴b نشان داده شده است، افزودن اولیگومایسین به عنوان مهارکننده ATP سنتاز، به میتوکندری‌هایی که تنفس فعالی در حضور ADP دارند، برداشت O₂ را مهار می‌کند. اولیگومایسین سنتز ATP را با مهار حرکت پروتون‌ها از میان ATP سنتاز مهار می‌کند. از آنجایی که سنتز ATP و جریان الکترون شدیداً با یکدیگر جفت شده می‌باشند، همان‌طور که در خصوص کنترل تنفس مورد بحث قرار گرفت، تجمع پروتون‌ها در فضای بین غشایی تقریباً به‌طور کامل انتقال الکترون را متوقف می‌سازد. افزودن بعدی ۴،۲-دی نیتروفل که شیب پروتونی را از بین می‌برد، منجر به یک افزایش سریع در سرعت برداشت O₂ می‌شود، زیرا انتقال الکترون از سنتز ATP جدا شده است.

ATP سنتاز

ATP سنتاز یا کمپلکس V که در غشاء داخلی میتوکندری پستانداران، مخمرها و قارچ‌ها و در غشاء سیتوپلاسمی باکتری‌ها قرار دارد، سنتز ATP را با استفاده از انرژی شیب پروتونی در هنگام جریان پروتون از میان ATP سنتاز کاتالیز می‌کند. ATP سنتاز متشکل از دو


 شکل ۱۴-۴۵ میکروگراف الکترونی F₁ میتوکندریایی

دومین می باشد: دومین F₁ یک کمپلکس محیطی است که اولین بار در میکروگراف های الکترونی به صورت ذرات کوچک متصل به غشاء داخلی میتوکندری مشاهده شد (شکل ۱۴-۴۵) و دومین F₀ به عنوان یک کمپلکس پروتئین داخلی غشاء. دومین F₁ حاوی جایگاه هایی برای اتصال به ATP و ADP و کاتالیز سنتز ATP می باشد (شکل ۱۴-۴۶). دومین F₀ کانالی را برای جابه جایی پروتون ها در عرض غشاء به وجود می آورد. برداشت F₁ از غشاء داخلی میتوکندری با آزیناسیون ملایم سبب می شود تا زنجیر انتقال الکترون سالم باقی مانده و قادر به انتقال الکترون بدون ایجاد یک شیب پروتونی باشد، زیرا پروتون هایی که در هنگام انتقال الکترون در عرض غشاء پمپ می شوند، از دومین F₀ به داخل متریکس برمی گردند. با برگرداندن دومین F₁ به این غشاء ها، امکان تولید شیب پروتونی فراهم می شود، زیرا F₁ دوباره به F₀ اتصال یافته و مانع جریان پروتون ها از میان F₀ می شود. کل ATP سنتاز را می توان جدا نمود و وقتی در داخل وزیکول های غشایی ساختگی قرار داده می شود، در هنگام ایجاد یک شیب الکتروشیمیایی در عرض غشاء، ATP را سنتز خواهد نمود. ATP سنتاز یک کمپلکس چند جزئی ۴۸۰-۵۰۰ kDa می باشد (جدول ۱۴-۶ و شکل ۱۴-۴۶). دومین F₁ متشکل از پنج زیرواحد غیر یکسان (α, β, γ, δ, ε) با استوکیومتری زیرواحدی α₃β₃γδ₂ε و جرم ۳۵۰-۳۸۰ kDa می باشد. جایگاه های اتصال برای ATP و ADP بر روی هر دو زیرواحد α و β قرار دارند. جایگاه های کاتالیتیک بر روی زیرواحد های β قرار دارند، در حالی که عملکرد نوکلئوتید های متصل به زیرواحد های α ناشناخته می باشد. زیرواحد γ هسته مرکزی F₁ را به وجود می آورد، در حالی که زیرواحد δ ممکن است در اتصال دومین F₁ به غشاء ارتباط داشته باشد. دومین F₀ آنزیم *E. coli* متشکل از سه زیرواحد آبگریز غیر یکسان به نام های a, b و c است که با استوکیومتری واضح a₁b₂c₁₀₋₁₂ وجود دارند. زیرواحد های c هر کدام حاوی یک ریشه باردار ضروری (اسپاراتات ۶۱ در *E. coli*) است که در پمپ پروتون نقش دارد. هر زیرواحد c متشکل از دو مارپیچ α ترانس ممبران می باشد که ریشه اسپاراتات ۶۱ آن در وسط قرار گرفته است.



شکل ۱۴-۴۶ مدلی برای F₁F₀-ATP سنتاز، یک موتور ملکولی چرخشی. سنتز ATP بر روی زیرواحد های β در F₁ رخ می دهد. در F₀، زیرواحد های c موجود در غشاء به بدنه حاوی γ و ε از F₁ اتصال یافته و یک روتور (قسمت چرخنده) را به وجود می آورند. دو زیرواحد b از F₀ در طول زیرواحد های β و زیرواحد δ یک استاتور (عنصر ساختمانی ثابت) را به وجود می آورند. پروتون ها از میان زیرواحد های a و c در F₀ جریان یافته و سبب چرخش روتور می شوند که نتیجه آن تغییرات کونفورماسیونی در زیرواحد های β است که محل سنتز ATP می باشد.

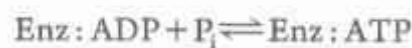
 جدول ۱۴-۶ • زیرواحد های ATP-F₁F₀ از *Escherichia coli*

کمپلکس	زیرواحد پروتئینی	جرم (kDa)	استوکیومتری
F ₁	α	۵۵	۳
	β	۵۲	۳
	γ	۳۰	۱
	δ	۱۵	۱
	ε	۵.۶	۱
F ₀	a	۳۰	۱
	b	۱۷	۲
	c	۸	۹-۱۲

جهش در این اسپاراتات به اسپاراژین سبب توقف پمپ پروتون می‌شود. جهش در ریشه‌های باردار همچنین نقش زیرواحد α دومین F_0 در حرکات پروتونی را نشان می‌دهد، در حالی که به نظر می‌رسد زیرواحدهای b در اتصال دومین F_1 به F_0 نقش دارد. دومین F_0 موجود در میتوکندری‌ها حاوی زیرواحدهایی است که همولوگوس زیرواحدهای α ، b و c آنزیم $E. coli$ می‌باشد؛ هرچند، زیرواحدهای دیگری نیز وجود دارند.

سنتز ATP بر روی F_1

مکانیسم سنتز ATP توسط F_1 از آزمایشات تبادل ایزوتوپ مشخص شده است؛ این آزمایشات نشان دادند که در حضور مقادیر استوکیومتری ADP، ATP و فسفات معدنی همراه با F_1 ایزوله، واکنش اساساً در تعادل بوده و یک ΔG^0 نزدیک به صفر دارد. این واکنش تعویضی



حتی در غیاب یک شیب پروتونی، به راحتی پیشرفت می‌کند. این نتیجه نشان داد که سنتز ATP توسط F_1 نیازی به دریافت انرژی ندارد؛ هرچند، برای آزادسازی ATP از جایگاه اتصال بی‌همتای خود بر روی زیرواحدهای β دومین F_1 نیاز به حرکت پروتون‌ها از میان ATP سنتز بود. بر همین اساس مطرح شد که انرژی آزادشده در هنگام حرکت پروتون‌ها در عرض غشاء منجر به یک تغییر کونفورماسیونی در ATP سنتز می‌شود که نتیجه آن آزادسازی ATP دارای اتصال محکم به یک زیرواحد β ، اتصال ADP و P_i به زیرواحد دوم β با یک کونفورماسیون شست، و کشاندن زیرواحد سوم β به کونفورماسیون سختی می‌شود که در آن سنتز ATP رخ می‌دهد (شکل ۴۷-۱۴ و یک نگاه دقیق‌تر ۳-۱۴ را ببینید).

مکانیسم سنتز ATP

تفکیک ساختمان کریستالی F_1 یک دیدگاه برجسته در خصوص کونفورماسیون‌های مربوط به زیرواحدهای مختلف β برای مدل اتصال-تغییر^۱ فراهم کرده است که در یک نگاه دقیق‌تر ۳-۱۴ شرح داده شده است. در این ساختمان کریستالی، زیرواحدهای α و β یک درمیان، دگمه F_1 را می‌سازند که در آن تک زیرواحد γ تنه مرکزی را در مرکز F_1 به وجود می‌آورد (شکل ۴۸a-۱۴ و b). برحسب وجود سوسترا، هر زیرواحد β یک کونفورماسیون مختلف دارد. بر همین اساس، F_1 کریستالیزه‌شده در حضور ADP و آنالوگ غیرقابل هیدرولیز ATP، اتصال آنالوگ ATP را به زیرواحد β ، اتصال ADP به زیرواحد دوم β و یک زیرواحد سوم β خالی را آشکار نمود (شکل ۴۸c-۱۴).

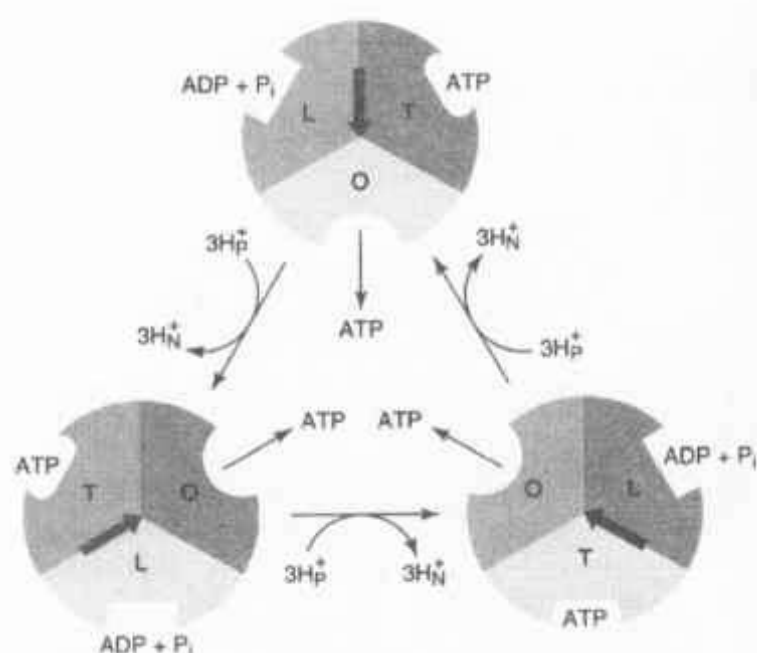
مدل تولیدی برای سنتز ATP که مطرح شده است این است که پروتون‌ها از میان

یک نگاه دقیق‌تر ۲-۱۴

سنتز ATP بر روی F_1

مکانیسم اتصال-تغییر مطرح می‌کند که سه زیرواحد β هر کدام کونفورماسیون متفاوتی را اتخاذ می‌کنند که طی کاتالیز تغییر می‌کند و طی کاتالیز تنها یک زیرواحد به عنوان جایگاه کاتالیتیک عمل می‌کند. همان‌طور که در شکل ۵۱-۱۴ شرح داده شده است، یک زیرواحد کونفورماسیون باز (O) با تمایل پایین برای لیگاند‌ها را دارد و خالی است. زیرواحد دوم یک کونفورماسیون شست (L) با تمایل پایین به لیگاند‌ها دارد و غیرفعال می‌باشد، در حالی که زیرواحد سوم یک کونفورماسیون سخت (T) دارد که تمایل آن برای لیگاند‌ها بالا است و از نظر کاتالیز فعال می‌باشد. برحسب این مدل، سنتز ATP بر روی زیرواحد β در کونفورماسیون T رخ می‌دهد. طی کاتالیز، ADP و P_i به زیرواحد β با کونفورماسیون T اتصال می‌یابند. انرژی حاصل از عبور پروتون‌ها از میان F_0 به F_1 منجر به تغییرات کونفورماسیونی زیر می‌شود: جایگاه T حاوی ATP به کونفورماسیون O همراه با آزادسازی ATP تغییر می‌یابد، جایگاه L به کونفورماسیون T تغییر می‌یابد که همراه با سنتز ATP است، و جایگاه O به کونفورماسیون L تغییر می‌کند که به ADP و P_i اتصال می‌یابد. براساس این مدل، انرژی آزادشده حاصل از انتقال الکترون به صورت یک شیب پروتونی حفظ می‌شود که تغییرات کونفورماسیونی در ATP سنتز را به وجود می‌آورد که خود منجر به اتصال سوسترا، سنتز ATP بر روی آنزیم و آزادسازی محصول ATP می‌شود.

1. Binding-change model

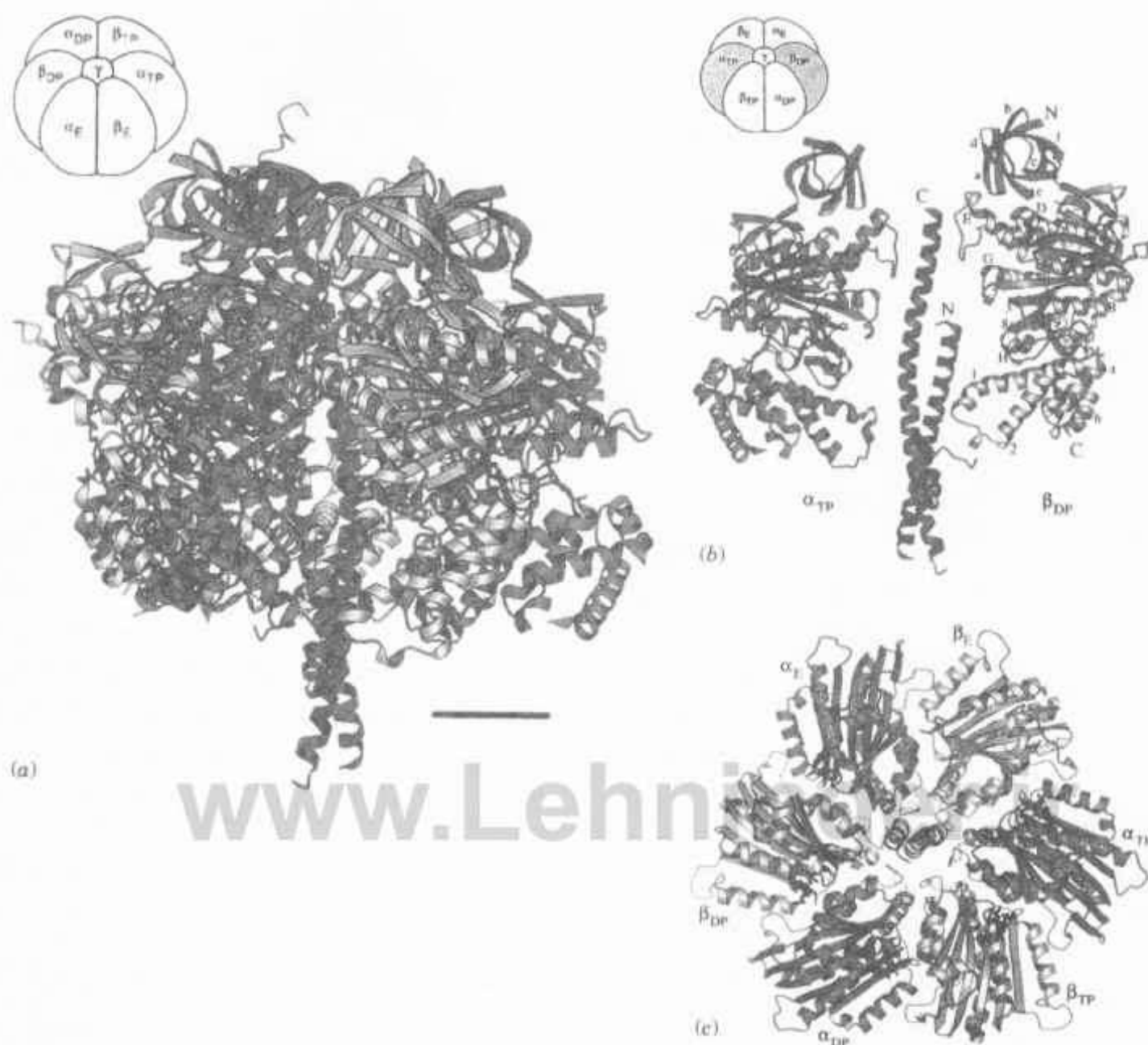


شکل ۴۷-۱۴ مدل تغییر اتصال برای سنتز ATP توسط ATP سنتاز. هر زیرواحد β یک جایگاه اتصال به نوکلئوتید آدنینی غیریکسان دارد. در هر زمان، یکی از این زیرواحدهای β در کونفورماسیون T (سخت) با اتصال محکم به ATP، دومی با کونفورماسیون L (شست) با اتصال شست به ADP و P_i ، و زیرواحد سوم با کونفورماسیون O (باز) بدون اتصال به نوکلئوتید می‌باشد. شیب پروتونی سبب چرخش زیرواحد γ بدنه مرکزی می‌شود که به طور متوالی با هر کدام از این زیرواحدهای β تماس برقرار می‌کند که نتیجه آن یک تغییر کونفورماسیونی تعاونی تبدیل‌کننده جایگاه T به جایگاه O برای آزادسازی ATP، جایگاه L به جایگاه T برای تسريع سنتز ATP، و جایگاه O به جایگاه L برای اتصال ADP و P_i می‌باشد.

غشاء ابتدا با اتصال به ریشه‌های اسیدی آمینو اسید حفظ شده در زیرواحد a از F_0 ، جریان می‌یابد. سپس پروتون‌ها به یک ریشه اسید آمینه حفظ شده موجود در زیرواحد c اتصال یافته و سبب چرخش حلقه زیرواحدهای c متصل به زیرواحدهای γ و ϵ می‌شود. با اتصال متوالی تدریجی زیرواحد γ به هر کدام از زیرواحدهای β ، این حرکت زیرواحد γ سبب ایجاد تغییرات کونفورماسیونی در زیرواحدهای β می‌شود. زیرواحدهای a و b دومین F_0 به همراه زیرواحد δ دومین F_1 ، قسمت ثابتی را به وجود می‌آورند که زیرواحدهای α و β را در موقعیت‌های مختلف قرار می‌دهد، در حالی که زیرواحدهای γ و c موتور حرکتی را به وجود می‌آورند. (برای شواهد تجربی این مکانیسم فرضی، یک نگاه دقیق‌تر ۴-۱۴ را ببینید.)

۸-۱۴ • غشاء داخلی میتوکندری حاوی سیستم‌های انتقال سوپسترا است

در حالی که غشاء خارجی مانعی برای عبور سوپستراها یا ملکول‌های نوکلئوتیدی مورد نظر در متابولیسم انرژی نیست و یا مانعی کوچکی است، غشاء داخلی سبب محدودیت تردد سوپستراها، ترکیبات واسطه و نوکلئوتیدهایی می‌شود که قادرند به داخل ماتریکس انتشار یابند. سیستم‌های انتقالی مختلفی در میتوکندری شرح داده شده‌اند (شکل ۴۹-۱۴)، برخی از این سیستم‌ها کاملاً شناخته شده هستند. این سیستم‌های انتقالی حرکت انتخابی



شکل ۴۸-۱۴ کمپلکس ATP سنتاز میتوکندریایی. (a) نمای جانبی ساختمان کمپلکس F₁ استنتاج شده از ساختمان کریستالی. سه زیرواحد α (قرمز) و سه زیرواحد β (زرد) به صورت یک در میان در اطراف بدنه مرکزی، زیرواحد γ (آبی)، قرار دارند. (b) نمای جانبی زیرواحد F₁ که در آن دو زیرواحد α و β برداشت شده‌اند

تا زیرواحد γ مرکزی نمایان شود. زیرواحدها همانند حالت ذکر شده در (a) رنگ آمیزی شده‌اند. (c) نمای بالایی کمپلکس F₁ که نشان می‌دهد زیرواحدهای α و β یک در میان، زیرواحد γ مرکزی را احاطه کرده‌اند.

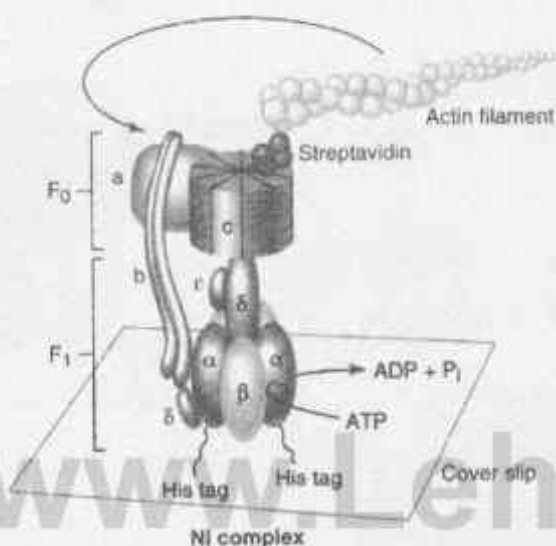
سویستراها و ترکیبات واسطه مختلف را در دوسوی غشاء داخلی میتوکندری تسهیل می‌کنند. از طریق این انتقال‌دهنده‌ها، سویستراهای مختلفی می‌توانند در ماتریکس تجمع یابند، زیرا این انتقال‌دهنده‌ها می‌توانند سویسترا را در برابر یک شیب غلظتی انتقال دهند.

انتقال نوکلئوتیدهای آدنیلی و فسفات

تداوم سنتز ATP در ماتریکس میتوکندری نیاز به انتقال ADP تولیدی در هنگام واکنش‌های مصرف‌کننده-انرژی از عرض غشاء داخلی میتوکندری و به داخل ماتریکس برای تبدیل به ATP دارد. برعکس، ATP ای که تازه ساخته شده است می‌بایست دوباره در عرض

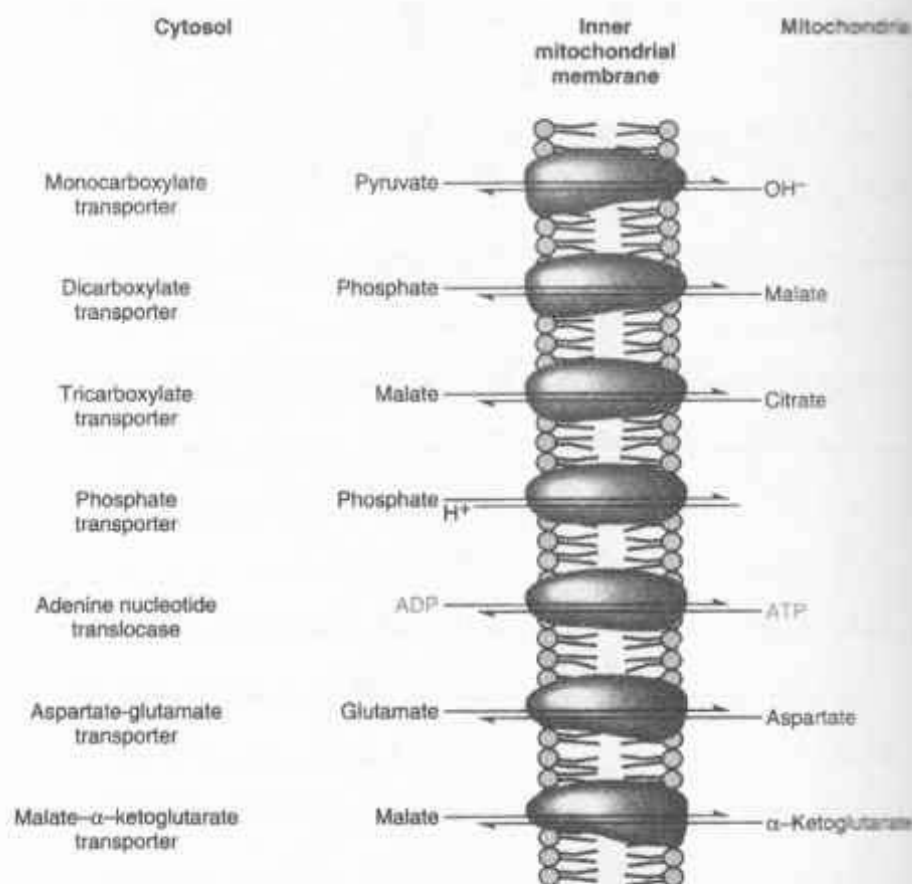
شواهد تجربی برای چرخش زیرواحدهای γ و c توسط ATP سنتاز

کمپلکس کامل F_1/F_0 انجام شدند که در آنها چرخش کمپلکس زیرواحدهای c همراه با زیرواحد γ با اکتین فلورسنت متصل به یک زیرواحد c نشان داده شد. تحت هر دو شرایط آزمایش، حرکت روتور پیوسته نبود، بلکه طی مراحل مجزایی به اندازه حدود 120° انجام می‌شد که موافق با حرکت مرحله به مرحله زیرواحد γ از یک زیرواحد F_1 به دیگری است. ATP سنتاز کوچکترین موتور ملکولی شناخته شده است.



نیم F_1 توسط ریشه‌های هیستیدینی که به طریق ژنتیکی در انتهای آمینوی زیرواحدهای α مهندسی شده است، به یک لایه پوشیده از نیکل متصل می‌شود. بیوتینی که اتصال کووالان به زیرواحدهای c دارد، اتصال بسیار محکمی با پروتئین استرئویدینی برقرار می‌کند که اتصال کووالان به فیلمان اکتینی حاوی یک پروپیلرست دارد. افزودن ATP که توسط ATPase قسمت F_1 هیدرولیز می‌شود، همراه با چرخش فیلمان اکتین در یک جهت است که چرخش زیرواحد c و F_0 را تحت می‌کند. آزمایش‌های اولیه که در آنها فیلمان اکتین به زیرواحد γ اتصال داشت، نشان دادند که زیرواحد γ نیز می‌تواند بچرخد. احتمالاً هم زیرواحد γ و هم زیرواحد c به صورت یک واحد می‌چرخند.

شکل ۱۴-۴۹ انتقال‌دهنده‌های میتوکندریایی متابولیت‌ها.

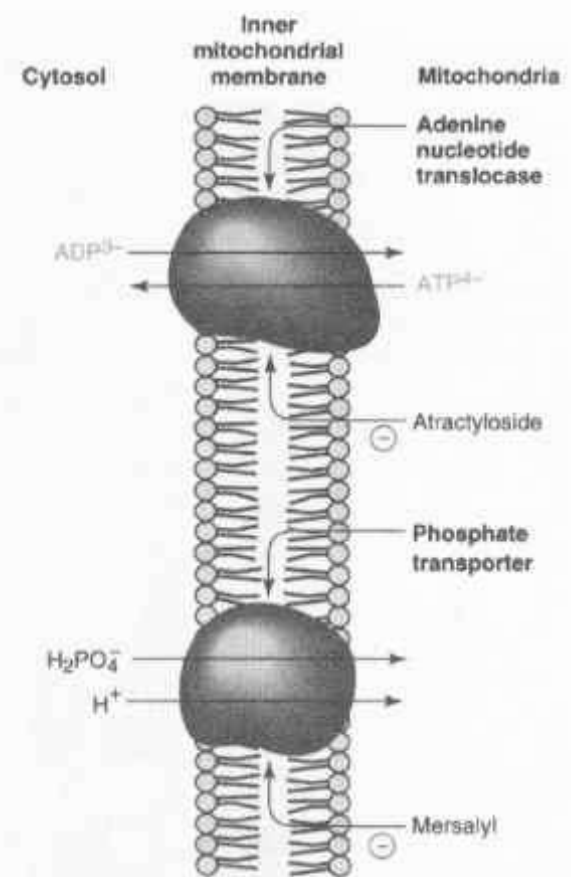


غشاء داخلی میتوکندری و به داخل سیتوزول انتقال داده شود تا نیازهای انرژی سلول را برطرف کند. این تبادل نوکلئوتیدهای آدینی آبدوست شدیداً باردار توسط یک آدنین نوکلئوتید ترانس لوکاز بسیار اختصاصی در غشاء داخلی انجام می شود (شکل ۵۰-۱۴). آدنین نوکلئوتید ترانس لوکاز یک همودیمر ۳۰ kDa است که تبادل ATP با ADP را با نسبت ۱:۱ انجام می دهد. وجود یک جایگاه اتصال به نوکلئوتید بر روی انتقال دهنده مطرح می نماید که این آنزیم طی فرایند انتقال خود به طور متناوب به سمت ماتریکس یا فضای بین غشایی تغییر وضعیت می دهد. ATP تازه سنتز به ترانس لوکاز در ماتریکس اتصال یافته که بعداً کونفورماسیون خود را به سمت سیتوزول تغییر می دهد، جایی که ATP برای تبادل به ADP آزاد می شود. سپس این ترانس لوکاز دوباره تغییر کونفورماسیون داده تا جایگاه اتصال به نوکلئوتید حاوی ADP را به سمت ماتریکس برگرداند. برخلاف این مشاهدات که هر دو نوکلئوتید ATP و ADP با یک تمایل به جایگاه اتصال متصل می شوند، این ترانس لوکاز حرکت رو به خارج ATP و رو به داخل ADP را مساعدت می کند. این موضوع را می توان این طور توجیه نمود که در pH ۷، ADP سه بار منفی دارد، در حالی که ATP دارای چهار بار منفی است. لذا تبادل یک ATP با یک ADP منجر به حرکت رو به خارج یک بار منفی می شود که معادل انتقال یک پروتون به داخل می باشد. پتانسیل غشایی که طی انتقال الکترونی برقرار می شود، در خارج مثبت می باشد که انتقال به خارج ATP که نسبت به ADP بار منفی بیشتری دارد را مساعدت می کند. این آدنین نوکلئوتید ترانس لوکاز با غلظت بالا، تا ۱۴٪ کل پروتئین، در غشاء داخلی وجود دارد. لذا، غیرمحتمل است که انتقال نوکلئوتیدهای آدینی در عرض غشاء میتوکندریایی اثر محدودکننده بر روی سنتز ATP داشته باشد.

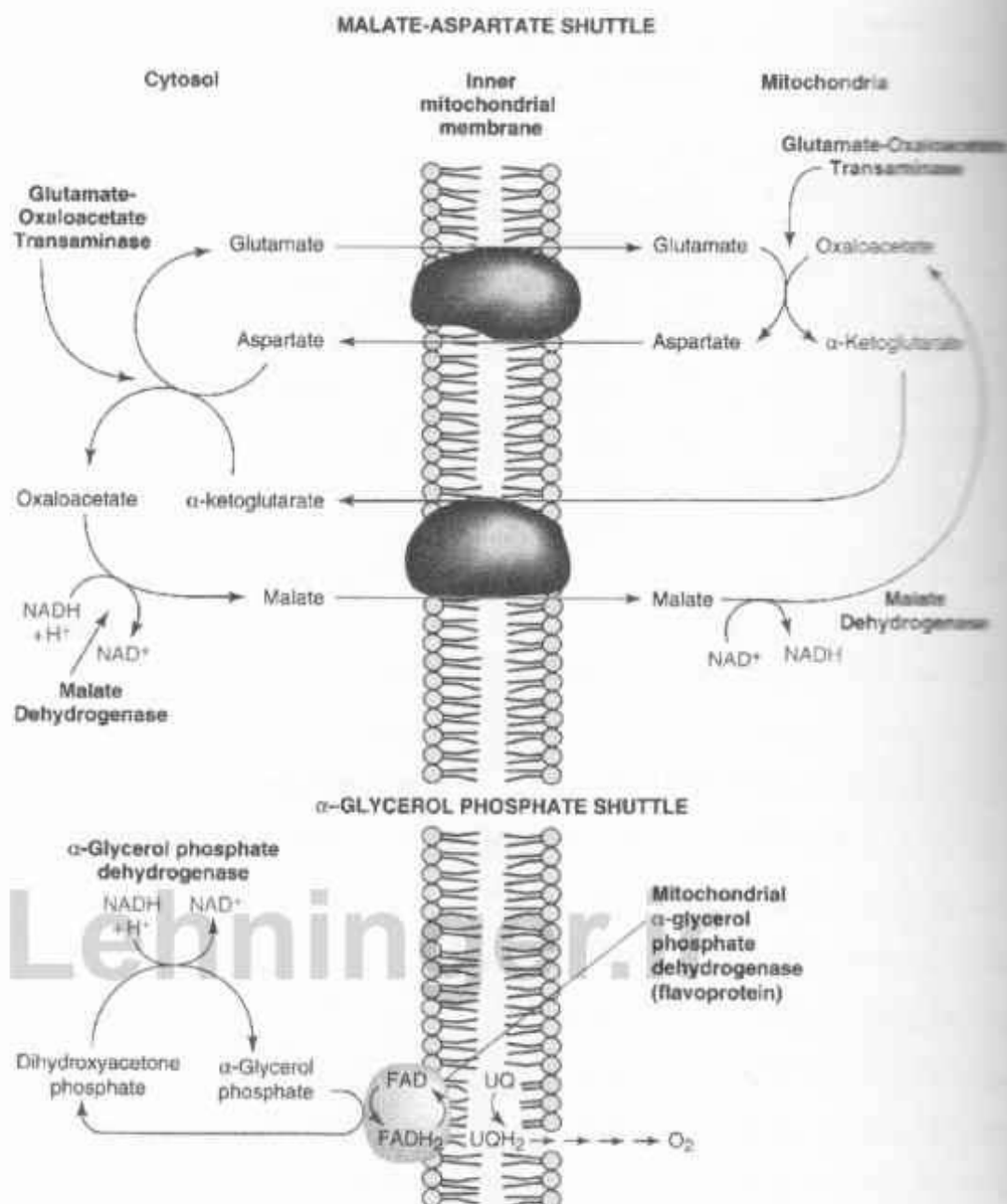
انتقال دهنده دیگری که برای فسفریلایسیون اکسیداتیو ضروری است، انتقال دهنده فسفات می باشد که فسفات سیتوزولی را به همراه یک پروتون به داخل ماتریکس انتقال می دهد (شکل ۵۰-۱۴). این هم انتقالی نیز وابسته به شیب پروتونی است، زیرا فسفات و پروتون ها به نسبت ۱:۱ انتقال داده می شوند. انتقال ADP و فسفات نیاز به کسر قابل توجهی از انرژی موجود در شیب الکتروشیمیایی تولیدی در هنگام انتقال الکترون دارد. لذا نیروی محرک الکترونی انرژی مورد نیاز برای سنتز ATP توسط ATP سنتاز و همچنین برای برداشت دو سوپسترای مورد نیاز را فراهم می سازد.

شاتل های سوپستراکی والان های احیاءکننده را در عرض غشاء داخلی میتوکندری انتقال می دهند

نوکلئوتیدهای درگیر در واکنش های اکسیداسیون-احیاء سلولی (برای مثال، NAD^+ ، $NADH$ ، $NADP^+$ ، $NADPH$ ، FAD و $FADH_2$) و کوآنزیم آ و مشتقات آن، از عرض غشاء داخلی میتوکندری عبور نمی کنند. لذا برای انتقال اکسی والان های احیاءکننده (برای



شکل ۵۰-۱۴ ترانس لوکاز نوکلئوتید آدینی و انتقال دهنده فسفات.

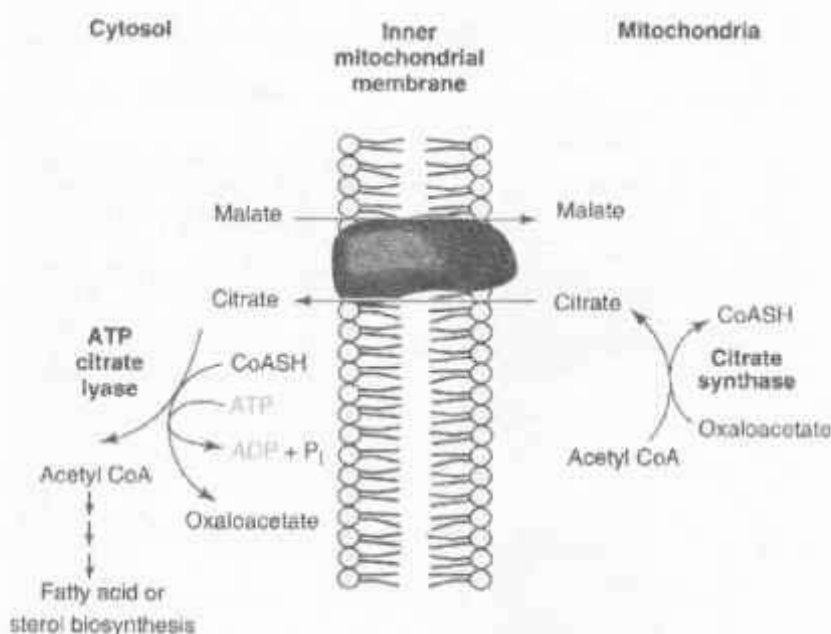


شکل ۱۴-۵۱ شاتل‌های انتقالی برای اکسی‌والان‌های احیاءکننده.

شاتل پروتون‌ها و الکترون‌ها) از سیتوزول به ماتریکس یا برعکس، نیاز به مکانیسم‌های شاتل سوئیچ می‌باشد.

دو شاتل انتقال سوئیچ در شکل ۱۴-۵۱ نشان داده شده‌اند. شاتل مالات-آسپاراتات و شاتل α -گلیسرول فسفات در بافت‌های مختلفی برای جابه‌جایی اکسی‌والان‌های احیاءکننده از سیتوزول به ماتریکس جهت اکسیداسیون و تولید انرژی مورد استفاده قرار می‌گیرند. عملکرد این شاتل‌ها نیاز به آنزیم‌های مناسب موجود در دو سمت غشاء و وجود انتقال‌دهنده‌های مناسب در داخل غشاء داخلی میتوکندری دارد.

در شاتل گلیسرول فسفات، دو گلیسرول فسفات دهیدروژناز، یکی در سیتوزول و دیگری در سمت خارجی غشاء داخلی میتوکندری، همکاری دارند. $NADH$ تولیدی در سیتوزول، برای احیاء دی‌هیدروکسی استن فسفات به گلیسرول ۳- فسفات توسط ایزوزیم سیتوزولی مصرف می‌شود. این گلیسرول ۳- فسفات به نوبه خود توسط ایزوزیم میتوکندریایی، یک



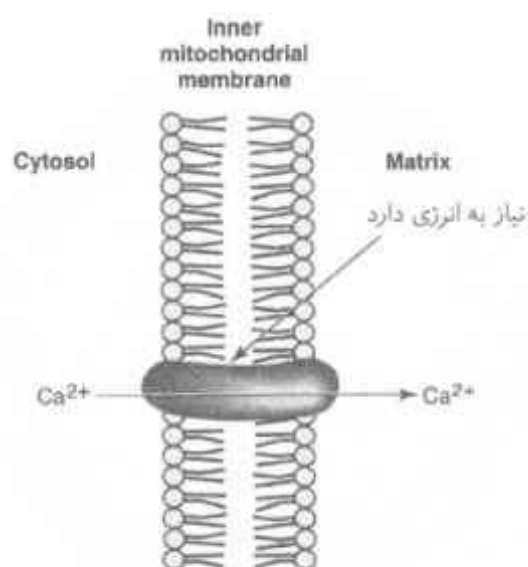
شکل ۵۲-۱۴ انتقال سیترات تولیدی در داخل میتوکندری به داخل سیتوزول که در آنجا به عنوان منبع استیل کوآ برای بیوسنتز اسیدهای چرب و استرول‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد.

فلاووپروتئین، اکسیده شده و تولید دی‌هیدروکسی استن فسفات و $FADH_2$ می‌کند که خود توسط زنجیر انتقال الکترون اکسیده می‌گردد.

شامل مالات-آسپاراتات بر همین اساس کار می‌کند. $NADH$ در سیتوزول برای احیاء اگرالواساتات به مالات مصرف می‌شود که توسط انتقال‌دهنده مالات / α -کتوگلوئارات وارد میتوکندری می‌شود. این مالات به راحتی توسط مالات دهیدروژناز میتوکندریایی به اگرالواساتات اکسیده شده که همراه با تولید $NADH$ می‌باشد که خود توسط زنجیر انتقال الکترون اکسیده می‌گردد. اگرالواساتات تولیدی توسط آسپاراتات آمینوترانسفراز میتوکندریایی به آسپاراتات تبدیل و سپس از طریق انتقال‌دهنده آسپاراتات-گلوئامات با عبور از عرض این غشاء وارد سیتوزول شده و در آنجا توسط آسپاراتات ترانس آمیناز سیتوزولی دوباره به اگرالواساتات تبدیل می‌شود. هم‌انتقالی ناهم‌سوی آسپاراتات به خارج میتوکندری در تبادل با گلوئامات، به کمک پتانسیل غشاء انجام شده و بنابراین غیرقابل برگشت می‌باشد.

واحدهای استیل به صورت سیترات انتقال داده می‌شوند

غشاء داخلی میتوکندری انتقال‌دهنده‌ای برای استیل کوآ ندارد، ولی گروه‌های استیل از میتوکندری به سیتوزول انتقال داده می‌شوند که در این محل برای بیوسنتز اسید چرب و استرول مورد نیاز می‌باشد (شکل ۵۲-۱۴). استیل کوآ داخل میتوکندریایی توسط سیترات سنتاز چرخه TCA به سیترات تبدیل می‌شود. سپس سیترات توسط انتقال‌دهنده تری-کربوکسیلات و در تبادل با مالات، به خارج میتوکندری منتقل می‌شود. سیترات سیتوزولی به قیمت مصرف یک ATP توسط ATP-سیترات لیاز به استیل کوآ و اگرالواساتات تجزیه می‌شود (ص ۹۲۰). مکانیسم‌های شامل سوپرترا در انتقال سوپرتراها و ترکیبات واسط مناسب در هر دو جهت از عرض غشاء داخلی میتوکندری طی دوره‌های فعال گلوکونئوژنز (ص ۸۳۹) و تولید اوره (ص ۱۰۱۸) فعال توسط کبد نقش دارند.



شکل ۵۳-۱۴ حامل میتوکندریایی کلسیم. نیاز به انرژی دارد

میتوکندری‌ها یک انتقال‌دهنده اختصاصی کلسیم دارند

در اکثر بافت‌های پستانداران، میتوکندری‌ها یک سیستم انتقالی برای جابه‌جایی Ca^{2+} در عرض غشاء داخلی میتوکندری دارند. توزیع/توزیع مجدد Ca^{2+} داخل سلولی، برای انقباض عضلانی، انتقال عصبی، ترشح، و فعالیت هورمون‌ها اهمیت زیادی دارد. سطح مجزای Ca^{2+} در داخل شبکه آندوپلاسمی (یا شبکه سارکوپلاسمی)، میتوکندری، هسته، و گلی یافت شده است. مقداری از داخل Ca^{2+} سلولی به نوکلئوتیدها، متابولیت‌ها و لیگندهای غشایی اتصال دارد، در حالی که بخشی از آن در محلول آزاد می‌باشد. غلظت Ca^{2+} سیتوزولی حدود 10^{-7} M می‌باشد، در حالی که بزرگی غلظت خارج سلولی حداقل چهار درجه (10^4) بیشتر می‌باشد. ورود Ca^{2+} به داخل میتوکندری توسط یک تک انتقال-تعمده موجود در غشاء داخلی صورت می‌پذیرد که از انرژی شیب الکتروشیمیایی استفاده می‌کند (شکل ۵۳-۱۴). میکروسکوپی هم‌کانون^۱ سلول‌های زنده شواهد متقاعدکننده‌ای فراهم نموده است که میتوکندری‌ها در تنظیم غلظت Ca^{2+} سیتوزولی نقش دارند. میتوکندری‌ها در مجاورت نزدیک با شبکه آندوپلاسمی و شبکه سارکوپلاسمی قرار دارند. اتصال برخی هورمون‌ها به غشاءهای سلولی منجر به آزادسازی اینوزیتول تریس فسفات (IP_3) از فسفاتیدیل اینوزیتول می‌شود که Ca^{2+} را از شبکه آندوپلاسمی (ص ۲۳) آزاد می‌کند. افزایش زودگذر غلظت Ca^{2+} در نواحی کوچک، ممکن است به واسطه برداشت به داخل میتوکندری‌های مجاور تعدیل شود. در میتوکندری‌ها، Ca^{2+} کمپلکس پیروات دهیدروژناز و همچنین لیوسترات دهیدروژناز و α -کتوگلوترات دهیدروژناز را تنظیم می‌کند. یکی از نتایج برداشت غلظت‌های بالای Ca^{2+} به داخل میتوکندری، بازشدن منفذی در غشاء خارجی است که منجر به آزادسازی سیتوکروم c به داخل سیتوزول و فعال‌سازی آپوپتوز می‌شود.

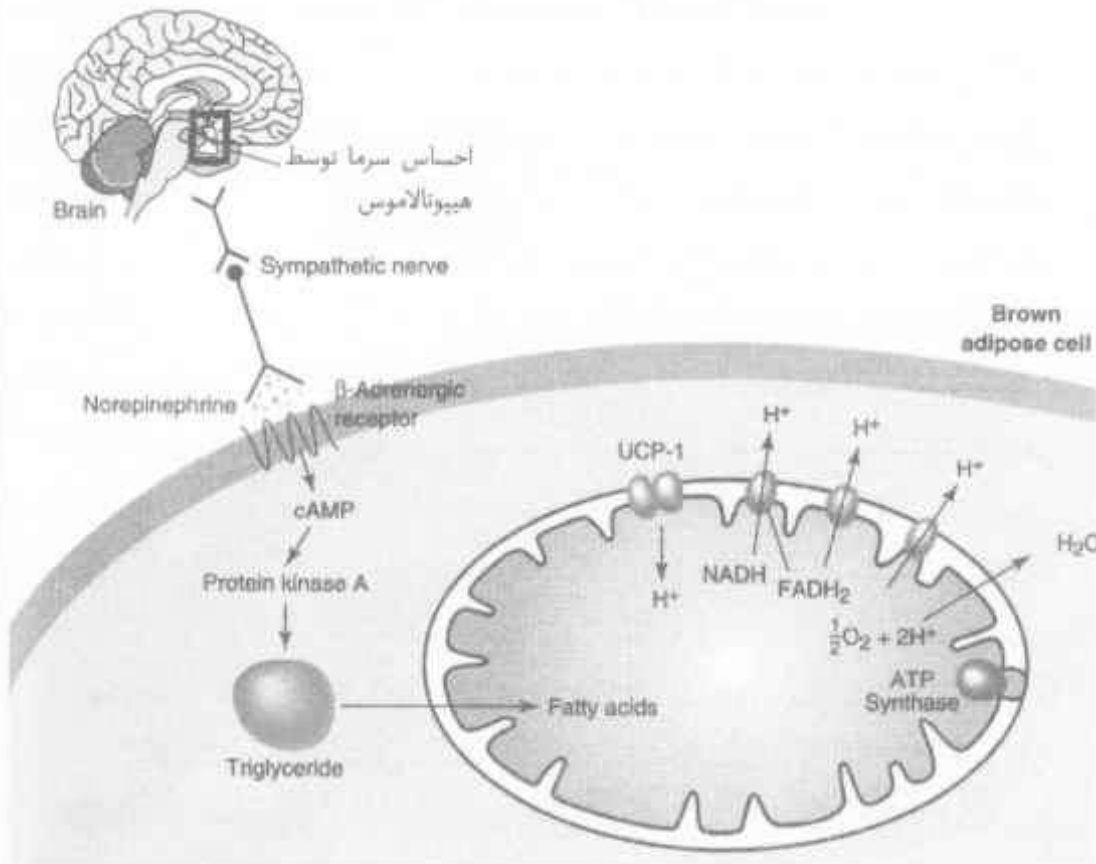
پروتئین‌های جداکننده

بافت چربی قهوه‌ای نقش مهمی در حرارت‌زایی بدون لرز^۲ در نوزادان و در حیوانات زمستانگاهی در حرارت‌زایی به واسطه غذا^۳ بازی می‌کند. عامل اصلی در حرارت‌زایی به واسطه سرما^۴ در چربی قهوه‌ای، پروتئین جداکننده، UCP-1، است که منحصراً در غشاء داخلی میتوکندری بافت چربی قهوه‌ای وجود دارد. UCP-1 پروتون‌ها را به داخل ماتریکس میتوکندری حمل کرده و در جهت جداسازی ستر ATP از انتقال الکترون عمل می‌کند (شکل ۵۴-۱۴). حرارت‌زایی از فعال‌سازی اعصاب سمپاتیک توسط مغز در پاسخ به تماس با سرما حاصل می‌شود که آزادسازی نوراپی نفرین را آزاد کرده که به نوبه خود به گیرنده‌های β -آدرنرژیک موجود بر روی غشاءهای سلولی مربوط به سلول‌های چربی قهوه‌ای اتصال می‌یابد. این اتصال همراه با آزادسازی cAMP و فعال‌سازی پروتئین کیناز A می‌باشد که لیپولیز را

1. Distribution-redistribution
4. Diet-induced thermogenesis

2. Confocal microscopy
5. Cold-induced thermogenesis

3. Nonshivering thermogenesis

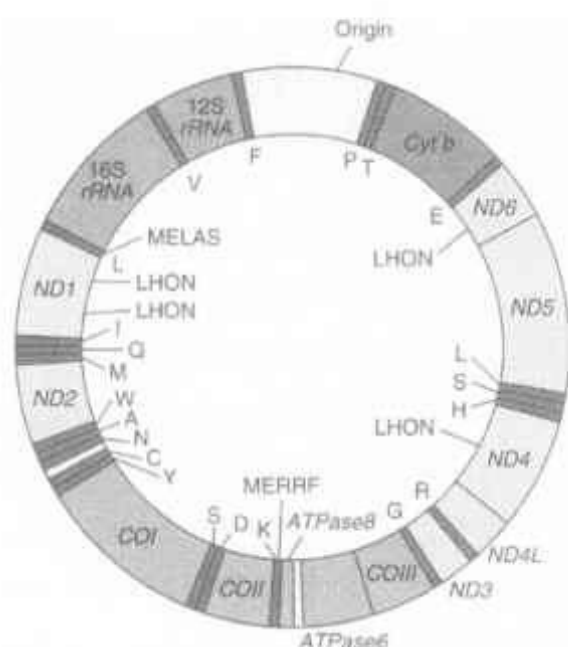


شکل ۵۴-۱۴ فعال‌سازی UCP-1 به واسطه تطابق با سرما، سرما سبب آزادسازی نورایی تقریباً از سلول‌های عصب سیناپسی می‌شود. این نورایی تقریباً به گیرنده β-آدرنژیک اتصال یافته و سبب فعال‌سازی لیپازی می‌شود که تولید اسیدهای چرب آزاد می‌کند اینها نیز منجر به فعال‌سازی پروتئین هدایت‌کننده - پروتون، UCP-1، می‌گردند.

www.Lehninger.ir

تحریک می‌کند. تولید اسیدهای چرب آزاد سبب فعال‌سازی UCP-1 می‌شود که پروتون‌ها را به داخل ماتریکس برمی‌گرداند (شکل ۵۴-۱۴). معتقدند تحریک انتقال پروتون توسط اسیدهای چرب آزاد در نتیجه آزادسازی یک پروتون از گروه کربوکسیل اسید چرب آزاد می‌باشد. UCP-1 عضوی از خانواده انتقال‌دهنده میتوکندریایی است که شامل آدنین نوکلئوتید ترانس لوکاز و انتقال‌دهنده فسفات می‌باشد، ولی دارای یک منفذ اختصاصی برای انتقال پروتون‌ها به داخل ماتریکس است. تحریک مزمن گیرنده β-آدرنژیک توسط نورایی تقریباً که به واسطه سرما القاء می‌شود، منجر به افزایش رونویسی ژن UCP-1، تحریک بیورژن میتوکندریایی و هیپرپلازی نهایی بافت چربی قهوه‌ای می‌شود. در پستانداران بزرگ، نظیر سگ‌ها، گربه‌ها و پرایمات‌هایی نظیر انسان که خواب زمستانی ندارند، ذخایر مجزای چربی قهوه‌ای در زمان تولد وجود دارد، ولی در ادامه نمو کاهش می‌یابد.

چهار پروتئین جداکننده دیگر، شامل UCP-2، UCP-3، UCP-4 و UCP-5، با توالی مشابه UCP-1 در بافت‌های دیگری غیر از بافت چربی قهوه‌ای مورد شناسایی قرار گرفته‌اند. وجود پروتئین‌های جداکننده در بافت‌هایی نظیر عضله اسکلتی، سبب تسریع در بررسی نقش احتمالی این پروتئین‌ها در مصرف انرژی و احتمالاً چاقی شده است. تکوین عوامل فارماکولوژیکی که بر روی پروتئین‌های جداکننده اثر می‌گذارند، به عنوان درمانی برای چاقی مطرح شده است. اخیراً مطرح شده است که پروتئین‌های جداکننده ممکن است مانع تشکیل گونه‌های واکنشگر اکسیژن در میتوکندری‌ها شوند.



شکل ۱۴-۵۵ نقشه ژن‌های موجود بر روی DNA میتو-
کندریایی. ژن‌های نشان داده شده CO1، CO11 و CO111،
زیرواحدهای سیتوکروم c اکسیداز، ND زیرواحدهای کمپلکس I،
و ATPase زیرواحدهای ATP سنتاز را کد می‌کنند. باندهای قرمز
تیره که توسط تک حرف‌ها نشان داده شده‌اند، ژن‌هایی برای
ملکول‌های tRNA هستند. LHON موقعیت جهش‌های ایجاد-
کننده نوروباتی بینایی ارثی لبر را نشان می‌دهد. جهش‌های
tRNA مربوط به لوپین (L) منجر به MELAS (آنسفالوپاتی
میتوکندریایی، اسیدوز لاکتیک و فعالیت سکنه-مانند)، و
جهش‌های tRNA مربوط به ایزین (K) منجر به MERRF (سرع
میوکلونیک و فیبرهای قرمز خشن) می‌شوند.

۱۴-۶ • ژن‌های میتوکندریایی و بیماری‌ها

میتوکندری‌ها ژنوم خود را دارند که یک DNA دو-رشته حلقوی حاوی ۱۳ ژن ساختمانی
مربوط به زنجیر انتقال الکترون، شامل هفت زیرواحد کمپلکس I (NADH: اوبی‌کینون
اکسیدوریدوکتاز)، یک زیرواحد (سیتوکروم b) کمپلکس III (اوبی‌کینول: سیتوکروم c اکسید-
وریدوکتاز)، سه زیرواحد کمپلکس IV (سیتوکروم c اکسیداز) و دو زیرواحد کمپلکس V
(ATP سنتاز) می‌باشند (جدول ۱۴-۷). DNA میتوکندریایی (mtDNA) همچنین حاوی
ژن‌هایی برای کد نمودن دو RNA ریبوزومی (rRNA) و تمامی ملکول‌های RNA ناقل
(tRNA) مورد نیاز برای سنتز پروتئین در داخل میتوکندری است (شکل ۱۴-۵۵). با این
وجود میتوکندری‌ها اندامک‌های خود-همانند ساز نیستند، زیرا بیش از ۹۰٪ کل پروتئین‌های
میتوکندریایی در DNA هسته کد، در سیتوزول سنتز و سپس به داخل میتوکندری‌ها انتقال
داده می‌شوند.

نقص‌های میتوکندریایی در بیماری‌های دژنراتیو متعددی مرتبط با افزایش سن،
شامل بیماری‌های پارکینسون و آلزایمر، نقش دارند. چندین بیماری از جهش نقطه‌ای در
mtDNA حاصل از حذف قسمت‌های بزرگی از mtDNA حاصل می‌شوند. عموماً این
بیماری‌ها از کاهش فعالیت زنجیر انتقال الکترون حاصل شده که منجر به تجمع پیرووات
و اسیدهای چرب می‌شود که خود همراه با اسیدوز لاکتات و تجمع تری‌گلیسیریدها می‌باشد.
سین سنتز ATP همچنین کاهش می‌یابد که نتیجه آن ضعف عضلانی و عدم تحمل فعالیت
می‌باشد. یکی از مشخصه‌های تمامی بیماری‌های میتوکندریایی، وراثت مادری آنها می‌باشد،
زیرا اساساً تمامی میتوکندری‌های موجود در یک تخم بارور شده از تخمک منشاء می‌گیرند.
برای بحث پیرامون بیماری‌های حاصل از جهش در mtDNA، ارتباطات بالینی ۱۴-۴،
۱۴-۵ و ۱۴-۶ را ببینید.

جهش‌های دیگر در ژن‌های میتوکندریایی منجر به ضعف عضلانی پیشرونده، رتینیت

جدول ۱۴-۷ • زیرواحدهای مربوط به کمپلکس‌های انتقال الکترون که توسط DNA میتوکندریایی انسان کد می‌شوند

کمپلکس	تعداد کل زیرواحدها	تعداد زیرواحدهایی که توسط DNA میتوکندریایی کد می‌شوند
I NADH- ubiquinone oxidoreductase	>۴۰	۷
II Succinate dehydrogenase	۴	۰
III Ubiquinol-cytochrome c oxidoreductase	۱۱	۱
IV Cytochrome c oxidase	۱۳	۳
V ATP synthase	۱۲	۲

نوروپاتی بینایی ارثی لیر (OMIM ۵۳۵۰۰۰)

اولین بیماری میتوکندریایی که در سطح ملکولی شرح داده شد، نوروپاتی بینایی ارثی لیر^۱ (LHON) می باشد که از طریق مادر به ارث می رسد و بر سیستم عصبی مرکزی، شامل اعصاب بینایی، اثر گذاشته و منجر به کوری با شروع ناگهانی در ابتدای بزرگسالی به دلیل مرگ عصب بینایی می شود. تقریباً در تمامی خانواده ها، LHON حاصل تغییرات تک-بازی در ژن های میتوکندریایی کدکننده سه زیرواحد کمپلکس I (ND1، ND4 و ND6) می باشد که فعالیت NADH:اوپی کیتون اکسیدوردوکتاز (کمپلکس I) را کاهش می دهد.

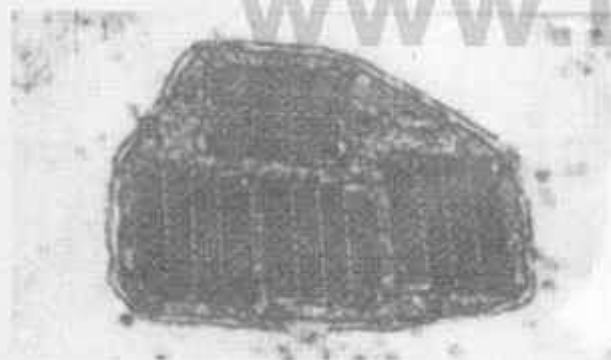
شدت بیماری های میتوکندریایی بستگی به میزان mtDNA جهش یافته موجود در یک سلول یا بافت خاص دارد. وجود صدها یا هزاران میتوکندری

در هر سلول، امکان ایجاد تنوع قابل توجه در میزان mtDNA جهش یافته در یک بافت در نتیجه توزیع تصادفی mtDNA جهش یافته به سلول های دختر را در زمان تقسیم فراهم می سازد. بیمارانی که درصد پایین تری از mtDNA را دارند، در ابتدای بزرگسالی دچار کوری یا شروع ناگهانی و سایر علائم شاخص LHON می شوند. بیمارانی که درصد بالاتر از mtDNA ای را دارند که در آن یک آللین حفظ شده توسط یک والین در ND6 جایگزین شده است، دچار بیماری شدیدی می شوند که با شروع زودرس ناهنجاری حرکتی عمومی، اختلال در تکلم و عقب ماندگی ذهنی مشخص می گردد.

1. Leber hereditary optic neuropathy

میوپاتی های میتوکندریایی ناشی از جهش هایی در ژن های tRNA میتوکندریایی

جهش های نقطه ای در ژن های کدکننده ملکول های tRNA میتوکندریایی، منجر به دو مورد از شایع ترین بیماری های میتوکندریایی می شوند که با آنسفالومیوپاتی مشخص می گردند. جهش در ژن tRNA مربوط به لیزین منجر به فیبرهای قرمز خشن همراه با صرع میوکلونیک^۱ (MERRF) (OMIM ۴۵۴۰۰۰) می شود. علائم شامل میوکلونوس (انقباضات شوک مانند یک عضله یا گروهی از عضلات) و آتاکسی به همراه تشنج عمومی و میوپاتی است. عضلات اسکلتی حاوی میتوکندری هایی با شکل غیرطبیعی است که در آنها ساختمان های پاراکریستالی وجود دارند که ظاهر فیبرهای خشن (همانند شکل) و کاهش فعالیت سیتوکروم c اکسیداز را سبب می شوند. جهش در tRNA مربوط به لوسین منجر به آنسفالومیوپاتی میتوکندریایی، اسیدوز لاکتیک و فعالیت سکتی - مانند^۲ (MELAS) (OMIM ۵۴۰۰۰۰) می شود. عضلات اسکلتی حاوی فیبرهای قرمز خشن هستند، ولی فعالیت سیتوکروم c اکسیداز را دارند. شدت علائم براساس درصد mtDNA جهش یافته متفاوت است. بیماران با بیش از ۸۵٪ DNA جهش یافته، با علائم سیستم عصبی مرکزی نمایان می شوند و آنهایی که



۳۰-۵٪ DNA جهش یافته دارند، اغلب مبتلا به دیابت قندی و کری انتقالی از طرف مادر می شوند.

عوارض پیوشیمیایی هر دو این جهش های tRNA شامل اختلال در سنتز پروتئین میتوکندریایی منتهی به کاهش فعالیت کمپلکس I و سیتوکروم c اکسیداز می باشند.

1. Myoclonic epilepsy and ragged red fibers

2. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like activity

پیگمنتوزوا (کاهش پاسخ شبکیه)، کاهش شنوایی، آتاکسی (فعالیت عضلانی ناهماهنگ)،

به همراه بزرگی و اختلال در عضله قلب می شوند. اثرات مضر افزایش سن نیز ممکن است

م تحمل فعالیت در مبتلایان به جهش در سیتوکروم *b*

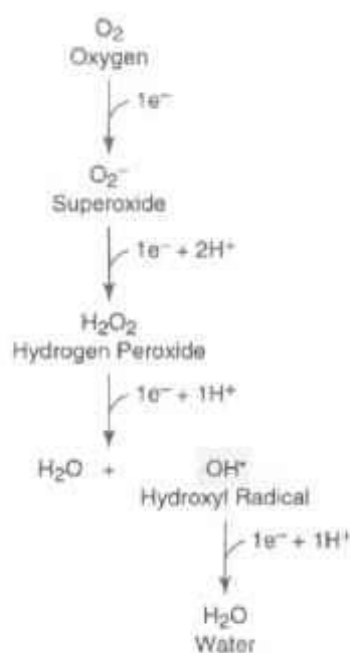
در سال ۱۹۹۳، یک جهش در سیتوکروم *b* منتهی به کاهش فعالیت کمپلکس *bc₁*، در یک مرد ۲۵ ساله گزارش شد که دچار عدم تحمل فعالیت و ضعف پروگزیمال بود. این جهش سبب جایگزینی یک ریشه آسپاراتات با یک ریشه گلیسین حفظ شده در موقعیت ۹۰ شده بود. بعدها نشان شد که بیماران دیگری با علائم مشابه و کاهش فعالیت کمپلکس جهش‌هایی دارند که در آنها گلوتامات جایگزین یک گلیسین حفظ شده در موقعیت ۳۳۹ و سرین جایگزین یک گلیسین حفظ شده در موقعیت ۱۶۶ شده است. اخیراً نشان داده شده است که بیماری با کاردیومیوپاتی بروفیک شدید دچار جهشی است که در آن یک گلوتامات جایگزین گلیسین حفظ شده در موقعیت ۱۶۶ شده است. جهش‌های گلیسین آسپاراتات یا گلوتامات در سیتوکروم *b* نزدیک به جایگاه Q_O مربوط به داسیون اوبی‌کینول قرار داشتند، در حالی که جهش گلیسین به سرین در یکی جایگاه Q_I احیاء اوبی‌کینون قرار داشت. تمامی این جهش‌ها

مستلزم یک ترانزیشن گوانین به آدنین در mtDNA بودند که احتمال ایجاد جهش در اثر آسیب اکسیداتیو را مطرح می‌کند. به علاوه، در هر کدام از جهش‌های بد معنی یک گلیسین حفظ شده توسط یک ملکول باردار بزرگتر جایگزین شده بود که ساختمان سیتوکروم *b* را تغییر داده و سبب کاهش فعالیت کاتالیتیک کمپلکس *bc₁* شده بود. جهش‌های بی معنی منتهی به تولید سیتوکروم *b* ناقص (کوتاه) و جهش‌های همراه با حذف جفت بازهای ۴ و ۲۴ در mtDNA مورد شناسایی قرار گرفته‌اند. این جهش‌های بی معنی و حذفی اغلب منجر به عدم تحمل فعالیت شدید، اسیدوز لاکتیک در حالت استراحت و گاهی میوگلوبینوری می‌شوند. برعکس اکثر جهش‌های mtDNA، جهش‌هایی در ژن سیتوکروم *b* مورد شناسایی قرار گرفته‌اند که از مادر به ارث نرسیده بودند. به علاوه، اکثر آنها در بافت‌های عضلانی بیان می‌شدند که مطرح می‌نماید این جهش‌ها از انواع بیکری هستند و طی تمایز لایه زایا سلول‌های بنیادی میوژنیک به وجود آمده‌اند.

www.Lehninger.ir

ش‌هایی حاصل شوند که در سرتاسر زندگی فرد در داخل mtDNA تجمع می‌یابند و حاصل عوامل آسیب‌رسان به DNA نظیر رادیکال‌های اکسیژن می‌باشند.

۱۴- گونه‌های واکنشگر اکسیژن



شکل ۵۶-۱۴ مراحل تک الکترونی در احیاء اکسیژن منجر به تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن سوپراکسید، پراکسید هیدروژن، و رادیکال هیدروکسیل می‌شوند.

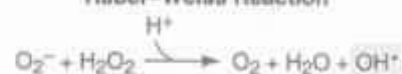
ن برای زندگی ضروری است. اکثر اکسیداسیون‌های داخل سلولی منجر به انتقال دو الکترون به گیرنده‌های مناسب نظیر NAD^+ یا FAD می‌شوند که سپس توسط زنجیر الکترون اکسیده می‌گردند. مرحله نهایی این زنجیر توسط سیتوکروم *c* اکسیداز کاتالیز می‌شود که به طور محکم O_2 را به مرکز دوهسته‌ای متصل می‌کند که در آن احیاء مرحله اول O_2 بدون آزادسازی ترکیبات واسطه در فرایند اکسیداسیون رخ می‌دهد (قسمت ۱ را ببینید). گرچه ساختمان الکترونی O_2 طوری است که احیاء آن را با افزودن یک الکترون در هر زمان مساعدت می‌کند که خود منجر به تولید رادیکال‌های اکسیژن می‌شود. به آن آسیب سلولی است. یک رادیکال، ملکولی است که یک الکترون جفت نشده و واکنشگر در اوربیتال خارجی خود دارد که می‌تواند واکنش‌های زنجیری را با برداشت الکترون از ملکول دیگر جهت تکمیل اوربیتال خود آغاز کند. انتقال مرحله به مرحله الکترون‌ها به O_2 منجر به تولید مرحله به مرحله آنیون‌های سوپراکسید (O_2^-)، پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و نهایتاً رادیکال‌های هیدروکسیل آزاد (OH^\bullet) می‌شود (شکل ۵۶-۱۴).

این رادیکال هیدروکسیل بدون شک خطرناک‌ترین رادیکال آزاد است، زیرا در واکنش‌هایی نظیر پراکسیداسیون لیپید و تولید سایر رادیکال‌های سمی نقش دارد. پراکسید هیدروژن خودش رادیکال نیست، ولی طی واکنش‌های فتون یا هابرویس در حضور Fe^{2+} یا Cu^{+} به رادیکال هیدروکسیل تبدیل می‌شود که در سلول‌ها فراوان هستند (شکل ۵۷-۱۴).

Fenton Reaction



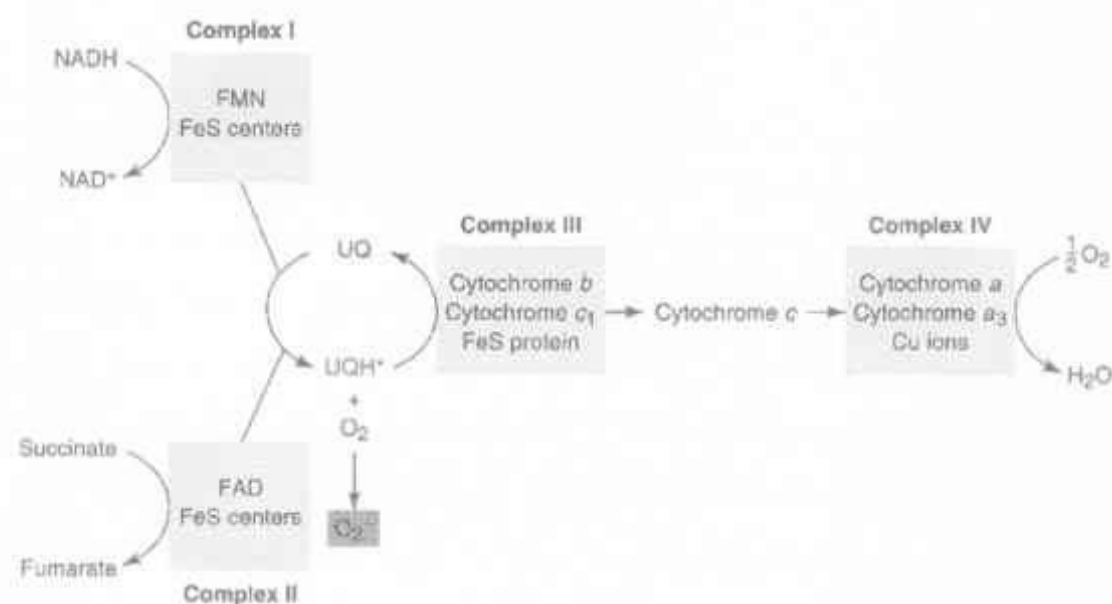
Haber-Weiss Reaction



شکل ۵۷-۱۴ واکنش‌های فتون و هابر-ویس برای تولید رادیکال هیدروکسیل سمی.

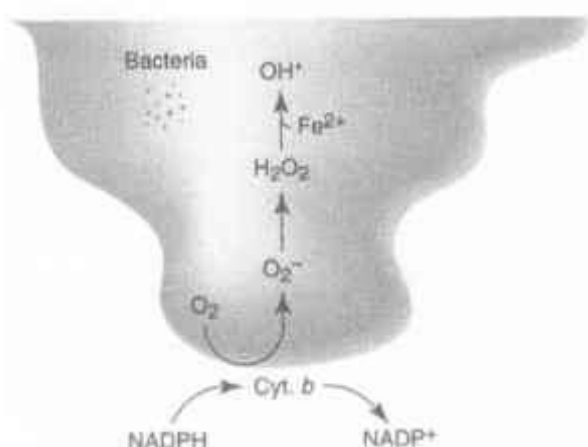
تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن

در حالی که فرایندهای اکسیداتیو در سلول‌ها عموماً منجر به انتقال الکترون‌ها به O_2 در جهت تولید آب بدون آزادسازی ترکیبات واسطه می‌شوند، ناچاراً به دلیل نشت، در واکنش‌های انتقال الکترون تعداد کمی رادیکال اکسیژن تولید می‌شود. منبع داخل سلولی اصلی رادیکال‌های اکسیژن، زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی است که در آن سوپراکسید با انتقال یک الکترون به O_2 از سمی‌کینون پایدار تولید می‌شود که حاصل احیاء اوبی‌کینون توسط کمپلکس‌های I و II یا طی اکسیداسیون اوبی‌کینول توسط کمپلکس III می‌باشد (شکل ۵۸-۱۴). سوپراکسید همچنین می‌تواند با انتقال یک الکترون از یک فلاوین، نظیر FMN، تولید شود. گونه‌های اکسیژن واکنشگر^۱ (ROS) تولیدی در میتوکندری‌ها شامل سوپراکسید، پراکسید هیدروژن و رادیکال هیدروکسیل می‌باشند. گونه‌های اکسیژن سمی همچنین در پراکسی‌زوم‌هایی تولید می‌شوند که در آنها طی اکسیداسیون اسیدهای چرب زنجیر-بلند و سایر ترکیبات با انتقال دو الکترون از $FADH_2$ به O_2 ، تولید پراکسید هیدروژن می‌شود که به راحتی به رادیکال هیدروکسیل تبدیل می‌گردد (شکل ۵۶-۱۴ را



شکل ۵۸-۱۴ تولید آنیون‌های سوپراکسید توسط زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی. سمی‌کینون تولیدی طی احیاء دو الکترونی اوبی‌کینون توسط مراکز آهن-گوگرد هر دو کمپلکس I و II می‌تواند الکترون را به اکسیژن انتقال داده تا تولید آنیون سوپراکسید شود. برعکس، مرکز دوهسته‌ای سیتوکروم c اکسیداز مانع آزادسازی ترکیبات واسطه در هنگام احیاء اکسیژن می‌شود.

1. Reactive oxygen species



شکل ۵۹-۱۴ انفجار تنفسی در فاگوسیت‌ها. یک زنجیر انتقال الکترون حاوی یک سیتوکروم b بی‌همتا، الکترون‌ها را از NADPH به اکسیژن انتقال داده و تولید آنیون سوپراکسید می‌کند. سوپراکسید به رادیکال هیدروکسیل تبدیل می‌شود که باکتری‌های بلعیده‌شده توسط فاگوسیت‌ها را از بین می‌برد.

سید). سیستم سیتوکروم P450 موجود در شبکه آندوپلاسمی نیز قادر به تولید رادیکال‌های اکسیژن می‌باشد.

منبع دیگر ROS در بسیاری از سلول‌های موجود در بدن، شامل نوتروفیل‌ها، سیستم اکسیداز وابسته به NADPH متصل به غشاء می‌باشد. التهاب ناشی از عفونت باکتریایی در نوتروفیل‌ها منجر به فعال‌سازی NADPH اکسیداز می‌شود که طی فرایندی به نام انفجار تنفسی تولید سوپراکسید می‌کند. تبدیل سوپراکسید به رادیکال هیدروکسیل سبب کشته شدن باکتری‌ها شده که بعداً توسط فاگوسیت‌ها احاطه می‌گردند (شکل ۵۹-۱۴). در یک عفونت حاد، تولید رادیکال‌های اکسیژن و کشتن باکتری‌ها، فرایندهای مؤثری هستند؛ هرچند طی عفونت‌های طولانی، فاگوسیت‌ها می‌میرند و رادیکال‌های اکسیژن سمی آزاد شده بر روی سلول‌های احاطه‌کننده اثر می‌گذارند.

علاوه بر وجود فاگوسیت‌ها، اشکال مختلف NADPH اکسیداز در بسیاری از بافت‌های بدن گزارش شده‌اند که در آنها منبع غیرمیتوکندریایی اصلی ROS هستند. نقش فیزیولوژیکی NADPH اکسیدازها در بافت‌های قلبی-عروقی شامل فرایندهای سلولی نظیر هدایت پیام، تکثیر سلولی و آپوپتوز می‌باشد. شواهد مطرح می‌کنند که NADPH اکسیداز اضافی می‌تواند تولید ROS مرتبط با حالات پاتولوژیکی نظیر آترواسکلروز، فشار خون بالا و سایر آسیب‌های عروقی کند (ارتباط بالینی ۷-۱۴).

تشعشع کیهانی، خوردن مواد شیمیایی و داروها، همچنین هوای آلوده، می‌تواند منجر به تولید گونه‌های اکسیژن واکنشگر شود. آسیب حاصل از گونه‌های اکسیژن واکنشگر اغلب طی پرفیوژن بافت‌ها با محلول‌های حاوی غلظت‌های بالای O_2 در بیمارانی مشاهده می‌گردد که در آنها به دلیل حمله ایسکمی ناشی از یک انسداد شریانی، میزان O_2 موضعی کاهش یافته است و برای برداشت این انسداد اقدامات ترومبولیتیک یا اقدامات دیگر بر روی آنها انجام شده است (ارتباط بالینی ۸-۱۴).

آسیب ناشی از گونه‌های واکنشگر

گونه‌های واکنشگر اکسیژن سبب آسیب تمامی کلاس‌های اصلی ماکرومولکول‌ها در سلول‌ها می‌شوند. فسفولیپیدهای موجود در غشاءهای پلاسمایی و اندامکی، در معرض پراکسیداسیون لیپیدی قرار دارند که یک واکنش زنجیری رادیکال آزاد است و با برداشت هیدروژن از یک اسید چرب دارای چند پیوند دوگانه توسط رادیکال هیدروکسیل آغاز می‌گردد. سپس رادیکال‌های لیپیدی حاصل با O_2 واکنش نموده و تولید رادیکال‌های پراکسی لیپیدی و پراکسید لیپیدی به همراه مالون‌دی‌آلدید می‌کنند؛ ترکیب اخیر محلول در آب بوده و می‌توان آن را در خون مورد جستجو قرار داد. اثر پراکسیداسیون لیپیدی در انسان با لکه‌های قهوه‌ای مثل زده می‌شود که بر روی دست‌ان افراد مسن مشاهده می‌گردند. این لکه‌ها مربوط به «سن» حاوی رنگدانه لیپوفوشین می‌باشد که احتمالاً یک مخلوط از لیپیدها با اتصال عرضی

NADPH اکسیداز (NOX) در سلامتی و بیماری

کشف و شناسایی اکسیداز وابسته به NADPH^۱ (NOX) در سلول‌های فاگوسیتی مطرح نمود که این سلول‌ها تنها محل NOX در بدن هستند که نقش فیزیولوژیکی آنها در تولید مقادیر زیاد سوپراکسید برای کشتن میکروب‌ها است. همچنین مطالعات انجام شده بر روی مبتلایان به بیماری گرانولوماتوز مزمن در تشریح خصوصیات بیوشیمیایی NOX فاگوسیتی مفید بوده است؛ این بیماری به صورت ناتوانی افراد مبتلا در مبارزه با عفونت به دلیل جهش در NOX حاصل می‌شود که نتیجه آن ناتوانی در تولید مقادیر کافی پراکسید می‌باشد. ابداع روش‌های حساس‌تر جدید برای جستجوی گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS)، سوپراکسید و پراکسید هیدروژن، نشان دادند که NOX انتشار گسترده‌تری در بدن دارد و به علاوه ROS ممکن است در فرایندهای فیزیولوژیکی در بافت‌های غیر-فاگوسیتیک همکاری داشته باشد. بعدها هفت ایزوفرم مختلف خانواده NOX در تقریباً تمامی بافت‌های بدن مورد شناسایی قرار گرفتند. نقش NOX و تولید سوپراکسید در بافت‌های غیرفاگوسیتیک به طور کامل مشخص نشده است، زیرا مقادیر پایین این آنزیم‌ها مانع اندازه‌گیری مستقیم این آنزیم‌ها می‌شود؛ هرچند، NOX در تمامی بافت‌ها توسط محرک‌های مختلفی فعال می‌شود و ممکن است مسیرهای پیام‌رسانی حساس-ردوکس را آغاز کند که در فعال‌سازی

آندوتلیالی، رشد سلول و آپوپتوز نقش دارند. مطالعات اخیر وجود سه ایزوفرم مختلف NOX را در بافت‌های قلبی-عروقی؛ عضله صاف، آندوتلیوم، کاردیومیوسیت‌ها و ادوانتیس عروقی آشکار نموده‌اند. معتقدند این ایزوفرم‌ها در حفظ تون عروقی، تکثیر سلولی، رگزایی و آپوپتوز نقش دارند. علاوه بر نقش NOX در این مسیرها، مسیرهای تنظیمی که تون عضلانی را حفظ می‌کنند، یک همکاری پیچیده را بین ROS و گونه‌های واکنشگر نیتروژن (NO) تولیدی توسط اکسید نیتریک سنتاز آندوتلیالی نشان می‌دهند.

علی‌رغم نقش‌های مفید NOX در فرایندهای سلولی، ROS مازادی که توسط NOX تولید می‌شود ممکن است منجر به شرایط پاتولوژیکی متعددی شامل اختلال در عملکرد سلول آندوتلیال شود که با آترواسکلروز، فشار خون بالا، نارسایی احتقانی قلب، آسیب ایسکمیک پرفیوژن مجدد، و مشکلات عروقی همراه با دیابت گردد. ادامه بررسی نقشی که NOX در فرایندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی طبیعی بازی می‌کند، دیدگاه‌هایی را در خصوص ابداع درمان‌هایی برای مبارزه با بیماری‌های مزمنی فراهم خواهد نمود که انسان را به‌سویه آورده‌اند.

1. NADPH-dependent oxidase

و محصولات پراکسیداسیون لیپیدی می‌باشد که طی دوره زندگی تجمع یافته است. یکی از نتایج مهم پراکسیداسیون لیپیدی، افزایش نفوذپذیری غشاء منتهی به جریان رو به داخل Ca^{2+} و سایر یون‌ها همراه با تورم سلولی می‌باشد. افزایش مشابهی در نفوذپذیری غشاءهای اندامکی ممکن است منجر به توزیع نامناسب یون‌ها و آسیب داخل سلولی شود. برای مثال، تجمع مقادیر اضافی Ca^{2+} در میتوکندری‌ها ممکن است آپوپتوز را آغاز کند. پرولین، هیستیدین، آرژنین، سیستئین و متیونین حساس به حمله توسط رادیکال‌های هیدروکسیل می‌باشند که در ادامه منجر به قطعه‌قطعه شدن پروتئین‌ها، ایجاد اتصالات عرضی و تجمع می‌شوند. پروتئین‌هایی که توسط رادیکال‌های اکسیژن دچار آسیب می‌شوند، ممکن است برای هضم توسط پروتئازهای داخل سلولی هدفمند شوند.

مهمترین عارضه رادیکال‌های اکسیژن، آسیب به میتوکندری و DNA هسته می‌باشد که منجر به جهش می‌گردد. اتصال غیراختصاصی یون‌های فرو (Fe^{2+}) به DNA ممکن است منجر به تولید موضعی رادیکال‌های هیدروکسیل گردد که به بازهای مجزا حمله کرده و سبب شکست رشته می‌شوند. DNA میتوکندریایی حساسیت بیشتری نسبت به جهش دارد، زیرا زنجیر انتقال الکترون یکی از منابع اصلی رادیکال‌های اکسیژن سمی است.



آسیب میوکارد به واسطه پرفیوژن مجدد

تولید ROS طی برقراری مجدد جریان خون قلبی همچنین منجر به کاهش اکسید نیتریک (NO) می شود که یک ملکول پیام رسان مهم است و بنابراین اثرات حفاظتی آن نظیر تجمع نوتروفیلی، غیرفعال سازی رادیکال های سوپراکسید و بهبود جریان خون کرونری را کاهش می دهد. طی برقراری مجدد جریان خون قلب ایسکمیک، وجود رادیکال اکسیژنی پراکسی نیتریت ($ONOO^-$) حاصل از NO و سوپراکسید، گزارش شده است. پراکسی نیتریت همچنین ممکن است در بهبود ضعیف عملکرد مکانیکی در قلب های ایسکمیک نقش داشته باشد.

برقراری مجدد جریان خون در ایسکمی میوکارد یک مشکل بالینی همراه با ترومبولیز، آنژیوپلاستی و جراحی بای پس قلبی می باشد. آسیب های میوکارد به دلیل برقراری مجدد جریان خون در ایسکمی شامل اختلال در عملکرد انقباضی قلب، آریتمی، و آسیب میوسیتی غیرقابل برگشت می باشد. ایسکمی همچنین در هنگام جراحی به خصوص طی پیوند بافت ها رخ می دهد. بررسی های اخیر تداخلات احتمالی برای پیشگیری از آسیب ناشی از برقراری مجدد جریان خون بر روی شناخت بهتر عوامل درگیر در آسیب به خصوص بازشدن PTP میتوکندریایی متمرکز می باشد که با آپوپتوز منجر به مرگ سلولی می شود. اخیراً کارآزمایی های بالینی در حال انجام هستند که فرضیه های جدید کاهش آسیب حاصل از برقراری مجدد جریان خون را مورد ارزیابی قرار می دهند. افزایش استفاده از روش های اجرایی تهاجمی در موارد بالینی، اهمیت روش های در حال ابداع جهت محافظت در برابر آسیب برقراری مجدد جریان خون در ایسکمی را نشان می دهد.

1. Mitochondrial transition pore

اسفاد جریان کرونری اصلی در هنگام انفارکتوس میوکارد یا کاهش منبع اکسیژن در ناحیه تحت تأثیر، منجر به آسیب سلول ها یا انفارکت می شود. بعد از یک انفارکتوس حاد میوکارد، پرفیوژن مجدد زودرس با درمان مناسب منجر به کاهش اندازه انفارکت و عاقبت بالینی بهتر بیمار می شود. گرچه با برقراری مجدد جریان خون به ناحیه ایسکمیک، احتمال آسیب قلب در فرایندی تحت عنوان آسیب برقراری مجدد جریان خون میوکارد وجود دارد. طی برقراری مجدد جریان، میوکارد ایسکمیک در معرض تغییرات بیوشیمیایی سریعی قرار می گیرد که ممکن است سبب آسیب بیشتر میوکارد شوند. این تغییرات شامل برقراری سریع انتقال الکترون از میان زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی همراه با تولید همزمان ROS می باشد که توسط گزانتین اکسیداز موجود در سلول های اندوتلیال و چند ساعت بعد توسط NADPH اکسیداز موجود در نوتروفیل ها تولید می شوند. این افزایش مقادیر ROS منجر به آسیب قلب از طریق همکاری در سرریزی داخل سلولی Ca^{2+} ، برگردانی سریع pH داخل سلولی و التهاب می شوند. افزایش در Ca^{2+} داخل میتوکندریایی منجر به باز شدن منفذ انتقال میتوکندریایی¹ (MRP) می شود که آپوپتوز و مرگ سلولی بعدی را آغاز می کند. ROS همچنین به طریق پراکسیداسیون لیپیدی به شبکه سارکوپلاسمی و غشاء سلولی آسیب می رساند، دنا تورا سیون آنزیمی را القاء می کند، و سبب آسیب اکسیداتیو به DNA می شود. افزایش سریع در میزان ATP داخل سلولی که می تواند در هنگام ارائه اکسیژن طی برقراری مجدد جریان خون بواسطه تحریک انتقال الکترون میتوکندریایی همراه با مقادیر داخل سلولی بالای Ca^{2+} و برگرداندن pH فیزیولوژیک رخ دهد، ممکن است منجر به انقباض بیش از حد و مرگ سلول های عضله قلب حاصل گردد.

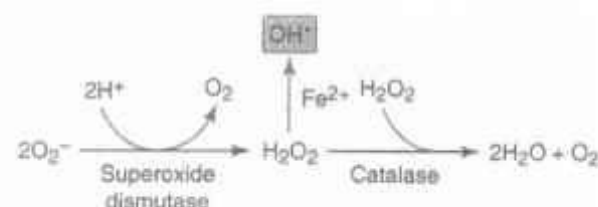
به علاوه، DNA هسته به واسطه یک پوشش محافظ هستونی و همچنین مکانیسم های صحت و کارآمد ترمیم DNA، در برابر آسیب دائمی محافظت می شود. آسیب به mtDNA عموماً منجر به جهش هایی می گردد که بر روی تولید انرژی تأثیر می گذارند. در افراد مبتلا علامت در فرایندهای نیازمند انرژی نظیر انقباض عضلانی نمایان می گردند. در ارتباط بالینی ۴-۱۴ نمونه ای از نتایج یک جهش پیکری در ژن میتوکندریایی سیتوکروم b آورده شده است که ممکن است توسط رادیکال های اکسیژن ایجاد شده باشد.

دفاع‌های سلولی در برابر گونه‌های واکنشگر اکسیژن

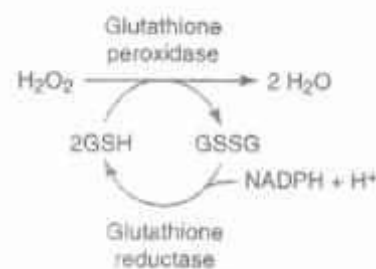
سلول‌هایی که در یک محیط هوازی زندگی می‌کنند، راه‌هایی را برای مقابله با گونه‌های واکنشگر اکسیژن و بنابراین محافظت خود در برابر اثرات مضر آنها به وجود آورده‌اند. پستانداران سه ایزوزیم مختلف سوپراکسید دیس موتاز را دارند که تبدیل سوپراکسید به پراکسید هیدروژن را کاتالیز می‌کند (شکل ۱۴-۶۰). شکل سیتوزولی سوپراکسید دیس موتاز، همانند آنزیم خارج سلولی، در جایگاه فعال خود حاوی Cu/Zn است؛ هرچند، آنزیم میتوکندریایی در جایگاه فعال خود Mn دارد. پراکسید هیدروژن توسط کاتالاز برداشت می‌شود که یک آنزیم حاوی هم است و با بیشترین غلظت در پراکسی‌زوم‌ها و به میزان کمتر در میتوکندری و سیتوزول وجود دارد.

گلوتاتیون پراکسیداز پراکسید هیدروژن و پراکسیدهای لیپیدی را کاتالیز می‌کند (شکل ۱۴-۶۱). آنزیم حاوی سelenum از گروه‌های سولفیدریل گلوتاتیون (GSH) به عنوان دهنده هیدروژن برای تولید شکل اکسیده یا دی‌سولفید گلوتاتیون (GSSG) استفاده می‌کند. گلوتاتیون ردوکتاز شکل دی‌سولفیدی را با استفاده از NADPH تولیدی در مسیر پنتوز فسفات به عنوان یک دهنده الکترونی، دوباره به شکل سولفیدریلی تبدیل می‌کند. اهمیت NADPH در حفظ میزان گلوتاتیون و بنابراین جلوگیری از آسیب اکسیداتیو سلول‌ها را می‌توان از تاهنجاری ارثی منتهی به کاهش میزان فعالیت گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز (ارتباط بالینی ۱-۱۶) دریافت که در آن استرس اکسیداتیو منجر به کم‌خونی همولیتیک حاد می‌شود. میزان گلوتاتیون موجود در کبد برای پیشگیری از نکرور کبدی ناشی از مسکن معمول استامینوفن (تحت عنوان تایلنول^۱، پانادول^۲ یا پاراستومول^۳ فروخته می‌شود) به‌خصوص در بچه‌های کم سن مهم می‌باشد.

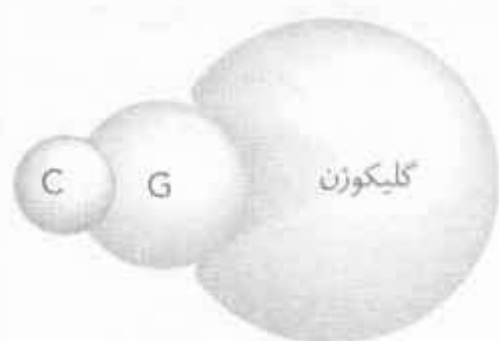
محافظت در برابر گونه‌های واکنشگر اکسیژن ممکن است همچنین با خوردن عوامل برداشت‌کننده اکسیژن نظیر ویتامین‌های E ، C و β -کاروتن حاصل شود. شواهد اخیر نشان داده‌اند که مواد موجود در چای سبز، توت^۴، زغال اخته^۵ و شراب قرمز نیز سبب محافظت در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از ROS می‌شوند.



شکل ۱۴-۶۰ سوپراکسید دیس موتاز و کاتالاز با برداشت سوپراکسید و پراکسید هیدروژن، سبب حفاظت سلول‌ها می‌شوند.



شکل ۱۴-۶۱ گلوتاتیون پراکسیداز پراکسید هیدروژن و همچنین پراکسیدهای لیپیدی را برداشت می‌کند. الکترون‌ها از گروه‌های سولفیدریل گلوتاتیون احیاء شده (GSH) به پراکسید هیدروژن انتقال یافته تا تولید آب و گلوتاتیون اکسیده (GSSG) گردد. سپس گلوتاتیون ردوکتاز GSSG را به کمک NADPH به عنوان عامل احیاءکننده، به GSH احیاء می‌کند.



متابولیسم کربوهیدرات ها I: مسیرهای متابولیکی اصلی و کنترل آنها

۱۵-۷ آنزیم صندری و آنفارتوس قلبی ۸۳۰

۱۵-۸ کمبود پیرووات کیناز و کم خونی

همولیتیک ۸۳۸

۱۵-۹ هیپوگلیسمی و اطفال نارس ۸۴۰

۱۵-۱۰ هیپوگلیسمی و مسمومیت با الکل

۸۵۲

۱۵-۱۱ بیماری های ذخیره ای گلیکوزن ۸۵۷

ارتباطات بالینی

۱۵-۱ الکل و باریتورات ها ۸۱۷

۱۵-۲ مسمومیت با آرسنیک ۸۱۹

۱۵-۳ عدم تحمل فروکتوز ۸۲۲

۱۵-۴ دیابت قندی ۸۲۵

۱۵-۵ اسیدوز لاکتیک ۸۲۹

۱۵-۶ خوک های ترشیده و هیپرترمی

بدخیم ۸۲۸

۱۵-۱ • مقدمه ۸۰۰

۱۵-۲ • گلیکولیز ۸۰۱

۱۵-۳ • مسیر گلیکولیز ۸۰۶

۱۵-۴ • تنظیم گلیکولیز ۸۱۸

۱۵-۵ • گلوکونئوز ۸۳۹

۱۵-۶ • گلیکوزن و گلیکونولیز ۸۵۳

مفاهیم کلیدی

- گلوکز توسط تمامی سلول های پستانداران جهت تولید ATP متابولیزه می شود. گلیکولیز بی هوازی (در غیاب اکسیژن) همراه با تولید دو مولکول لاکتات و دو مولکول ATP از یک مولکول گلوکز است. گلیکولیز هوازی (در حضور اکسیژن) تولید دو مولکول NADH و دو مولکول پیرووات می کند. برای تداوم گلیکولیز لازم است NADH دوباره اکسیده شود.
- گلیکولیز در سه مرحله تنظیم می شود. ۶- فسفوفروکتو- ۱- کیناز مرحله متعهدکننده گلیکولیز را کاتالیز می کند و توسط هر دو افکتور آلوستریک منفی و مثبت تنظیم می شود.
- گلوکونئوز، تولید گلوکز از سوسترهای غیرکربوهیدراتی، برای حفظ گلوکز خون مورد نیاز است و با همکاری آنزیم هایی صورت می پذیرد که واکنش های قابل برگشت را کاتالیز می کنند. واکنش های گلیکولیز که غیرقابل برگشت هستند، توسط واکنش های اختصاصی گلوکونئوز بای پس می شوند. برخی اسیدهای آمینه گلوکونئیک هستند. ولی اسیدهای چرب دارای تعداد کربن زوج، گلوکونئیک نیستند.
- گلوکونئوز توسط انسولین مهار و توسط گلوکاگون تحریک می شود؛ این اثرات از طریق تنظیم وضعیت فسفریلاسیون آنزیم های تنظیمی به اجرا گذاشته می شوند. اثرات بلند مدت تحریکی گلوکاگون و مهار انسولین

۶- فسفات به عنوان افکتور آلوستریک است، ولی در حالت غیرفسفریله غیروابسته به گلوکز ۶- فسفات می باشد.

- گلیکوژن فسفریلاز، یک آنزیم کلیدی در تجزیه گلیکوژن، توسط AMP فعال و توسط گلوکز و ATP مهار می شود و همچنین توسط پروتئین کینازهای مرتبط با آبشار پیام رسانی فعال می گردد.
- بیماری های ذخیره ای گلیکوژن نتیجه نقص های ارثی در آنزیم های مسئول تجزیه گلیکوژن هستند.

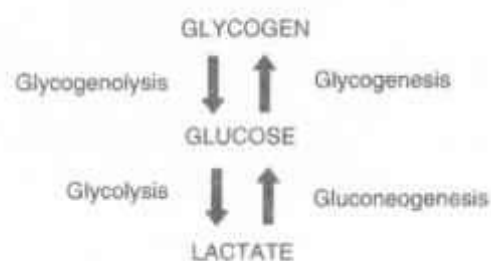
بر روی گلوکونئوز با القاء و سرکوب آنزیم های کلیدی مسیرهای گلیکولیتیک/گلوکونئوزیک وساطت می گردد.

- وقتی گلوکز فراوان است، کبد و عضله اسکلتی گلیکوژن را سنتز و ذخیره می کنند. عضله اسکلتی گلیکوژن ذخیره شده را برای سنتز ATP در حالت فعالیت مصرف کرده و کبد گلوکز حاصل از تجزیه گلیکوژن را در زمان کاهش گلوکز خون آزاد می کند. عضله گلوکز را به داخل خون آزاد نمی کند.
- فعالیت گلیکوژن سنتاز در حالت فسفریله وابسته به وجود گلوکز

۱-۱۵ • مقدمه

مسیرهای اصلی متابولیسم کربوهیدرات ها با گلوکز شروع و پایان می یابند (شکل ۱-۱۵). در این فصل به بررسی مصرف گلوکز به عنوان منبع انرژی، تولید گلوکز از پیش سازهای کربوهیدراتی، ذخیره سازی گلوکز به شکل گلیکوژن، و آزادسازی گلوکز از گلیکوژن پرداخته می شود. به دلیل نقش مهم گلوکز در بدن، شناخت این مسیرها و تنظیم آنها ضروری است. گلوکز شکل اصلی کربوهیدرات های جذب شده از مجرای روده می باشد که در اختیار سلول های بدن قرار داده می شود. گلوکز تنها سوختی است که به میزان قابل توجهی توسط برخی سلول های تخصص یافته مصرف می شود و همچنین سوخت اصلی مغز می باشد. لذا گلوکز خون می بایست در حد کافی نگه داشته شود تا این نیازها را در تمامی اوقات برطرف کند. بافت های متعددی یک ارتباط کاری هماهنگ را به وجود می آورند تا منبع پیوسته ای از این سوپسترای ضروری را برای این سلول ها و مغز فراهم کنند. از طرف دیگر، گلوکز سمی است و وقتی غلظت آن در محدوده طبیعی کنترل نشود، می تواند سبب آسیب بافتی شود. این حالت در افراد دیابتی دیده می شود که عامل همراه در ایجاد آترواسکلروز، فشار خون بالا، بیماری عروق-کوچک، بیماری کلیوی و کوری است.

بحث با گلیکولیز آغاز می شود که مسیر مورد استفاده توسط تمامی سلول های بدن جهت استخراج قسمتی از انرژی شیمیایی موجود در مولکول گلوکز است. این مسیر همچنین گلوکز را به پیرووات تبدیل می کند و شرایط را برای اکسیداسیون کامل گلوکز به CO_2 و H_2O فراهم می سازد. گلوکونئوز که سنتز از ابتدای گلوکز است، به شکل مناسبی بعد از گلیکولیز مورد بحث قرار می گیرد، زیرا با به کارگیری بسیاری از آنزیم هایی انجام می شود که در گلیکولیز مورد استفاده قرار می گیرند، گرچه این واکنش ها در جهت عکس کاتالیز می گردند. برخلاف گلیکولیز که تولید ATP می کند، گلوکونئوز نیاز به ATP دارد و بنابراین یک فرایند نیازمند انرژی است. لذا لازم است برخی مراحل آنزیمی گلیکولیز و گلوکونئوز متفاوت باشند. نحوه تنظیم در محل آنزیم های کلیدی در سرتاسر این فصل مورد تأکید قرار خواهد گرفت. این موضوع به خصوص برای سنتز گلیکوژن (گلیکوژنز) و تجزیه گلیکوژن (گلیکوژنولیز) صادق است. بسیاری از سلول ها گلیکوژن را برای نیازهای

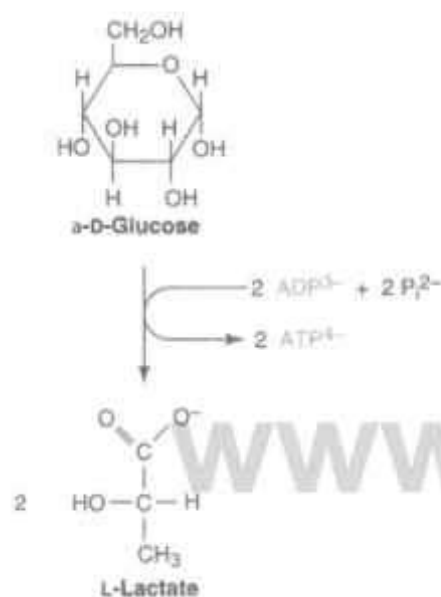


شکل ۱-۱۵ ارتباط گلوکز با مسیرهای اصلی متابولیسم کربوهیدرات ها.

بعدی خود سنتز می‌کنند. کبد خودخواهی کمتری دارد، به طوری که اساساً گلیکوژن را برای حفظ گلوکز خون در جهت تضمین وجود منبع کافی برای سایر بافت‌ها، به خصوص مغز، ذخیره می‌کند. تنظیم سنتز و تجزیه گلیکوژن مدلی برای شناخت نحوه عمل هورمون‌ها و نحوه تنظیم مسیرهای متابولیکی است. این موضوعات به شناخت ما از شرایطی نظیر دیابت، گرسنگی، و نحوه پاسخ‌دهی بافت‌ها به استرس، تروما و آسیب شدید کمک می‌کند. شیمی و اصطلاحات مربوط به کربوهیدرات‌ها در ضمیمه آورده شده است.

۲-۱۵ • گلیکولیز

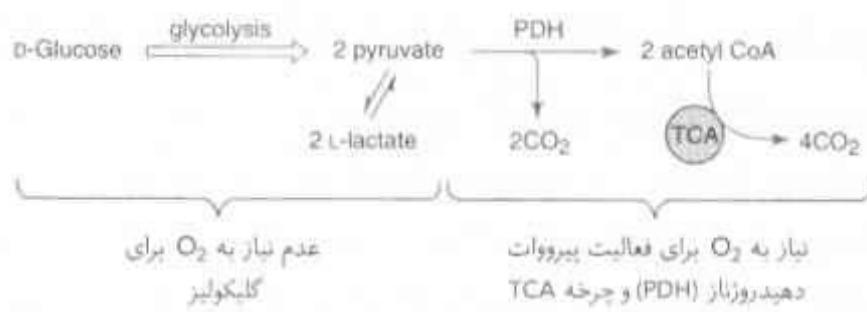
گلیکولیز در تمامی سلول‌های انسان انجام می‌شود



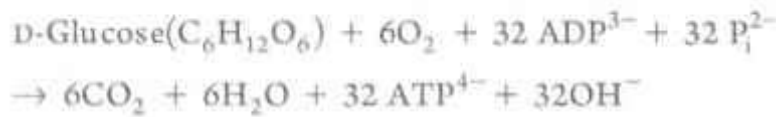
شکل ۲-۱۵ معادله تعادلی کلی برای مجموع واکنش‌های گلیکولیز.

مسیر امبدن-مایرهوف^۱ یا گلیکولیتیک یک فرایند اجدادی است که تمامی سلول‌های بدن آن را دارند و طی آن تجزیه بی‌هوازی گلوکز به لاکتات همراه با آزادسازی انرژی به صورت ATP رخ می‌دهد. این مسیر مثالی از تخمیر بی‌هوازی است؛ این واژه برای مسیرهای متابولیکی مورد استفاده توسط موجودات برای استخراج انرژی شیمیایی از سوخت‌های پرانرژی در غیاب اکسیژن به کار می‌رود. در مورد بسیاری از بافت‌ها، گلیکولیز تنها یک مسیر تولید انرژی است که می‌تواند دو مول ATP به ازاء یک مول گلوکز در غیاب اکسیژن تولید کند (شکل ۲-۱۵). وقتی منبع اکسیژن یک بافت قطع می‌شود، همچنان برای حداقل یک مدت کوتاهی می‌توان میزان ATP را حفظ نمود. به مثال‌های متعددی می‌توان اشاره کرد، ولی ظرفیت استفاده گلیکولیز به عنوان یک منبع انرژی به خصوص در هنگام تولد طبیعی نوزادان انسان مهم می‌باشد. در هنگام تولد نوزاد، به استثناء مغز، خون در حال گردش بیشتر قسمت‌های بدن کاهش می‌یابد. طی زایمان، مغز به‌طور طبیعی اکسیژن را به دست می‌آورد، ولی سایر بافت‌ها می‌بایست تا زمان دسترسی به منبع طبیعی اکسیژن، برای تأمین ATP وابسته به گلیکولیز باقی بمانند. بدین ترتیب اکسیژن برای مغز حفظ می‌شود که خود یکی از مکانیسم‌های متعددی را تشریح می‌کند که برای بقاء بافت مغز در زمان‌های استرس به وجود آمده است. برای گلیکولیز نیاز به اکسیژن نمی‌باشد؛ درحقیقت، اکسیژن می‌تواند به‌طور غیرمستقیم گلیکولیز را با اثر پاستور سرکوب کند که در ادامه (ص ۸۲۶) به آن اشاره خواهد شد. با این وجود، گلیکولیز در سلول‌های دارای منبع فراوان اکسیژن مولکولی نیز انجام می‌شود. در سلول‌های حاوی میتوکندری، محصول انتهایی گلیکولیز در حضور اکسیژن، پیرووات، و نه لاکتات، می‌باشد. پس پیرووات به‌طور کامل توسط کمپلکس پیرووات دهیدروژناز و آنزیم‌های چرخه TCA موجود در داخل میتوکندری، به CO_2 و H_2O اکسیده می‌گردد (شکل ۳-۱۵). لذا گلیکولیز صحنه را برای اکسیداسیون هوازی کربوهیدرات آماده می‌کند. فرایند کلی گلیکولیز و اکسیداسیون میتوکندریایی پیرووات به CO_2 و H_2O معادله کلی زیر را دارد:

1. Embden-Meyerhof



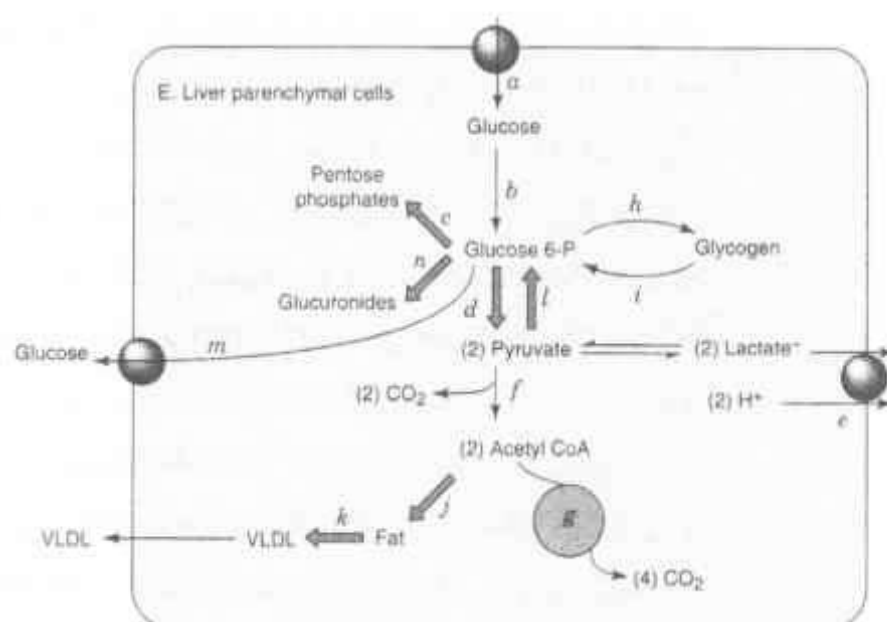
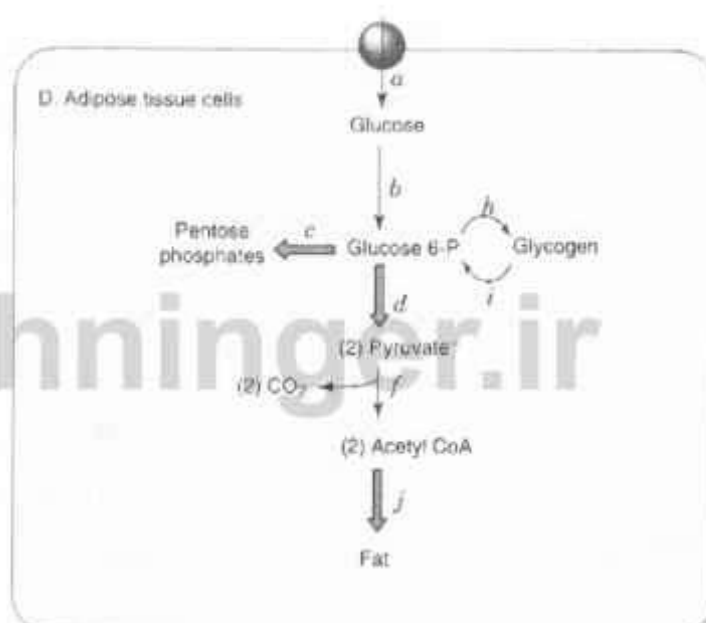
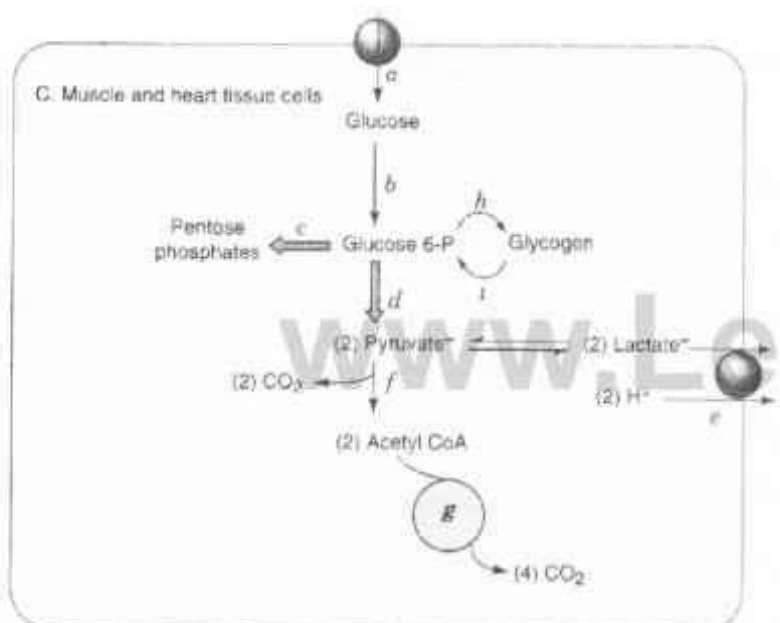
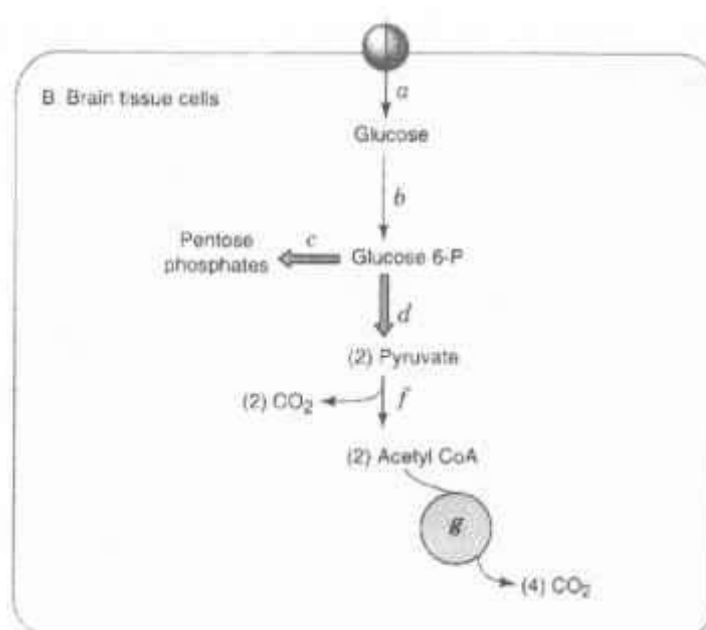
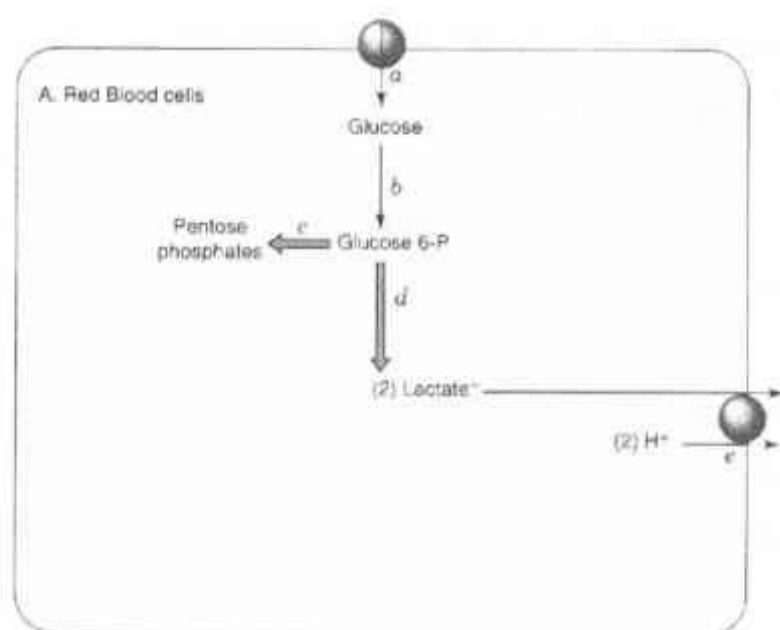
شکل ۳-۱۵ گلیکولیز یک مسیر آماده‌سازی برای متابولیسم هوازی گلوکز.



بیشتر ATP با اکسیداسیون کامل گلوکز به CO_2 و H_2O (۳۲ ATP به ازاء هر گلوکز)، در مقایسه با تبدیل گلوکز به لاکتات (۲ ATP برای هر گلوکز)، تولید می‌شود. این موضوع نتایج مهمی را به دنبال دارد که در ادامه با جزئیات بیشتر مورد بحث قرار خواهد گرفت. اهمیت گلیکولیز به عنوان یک مسیر آماده‌سازی، با استفاده از مغز به عنوان یک نمونه بهتر شرح داده می‌شود که نیاز مطلق به گلوکز دارد. پیرووات تولیدی توسط گلیکولیز در میتوکندری‌ها به CO_2 اکسیده می‌شود. مغز انسان بالغ برای رفع نیاز به انرژی خود روزانه حدود ۱۲۰ گرم گلوکز مصرف می‌کند. برعکس، گلیکولیز و لاکتات به عنوان محصول انتهایی، مکانیسم اصلی تولید ATP در برخی بافت‌های دیگر است. گلبول‌های قرمز خون فاقد میتوکندری هستند و به همین دلیل نمی‌توانند پیرووات را به CO_2 تبدیل کنند. قریه، عدسی و نواحی از شبکه منیع خونی محدودی دارند و همچنین فاقد میتوکندری هستند (زیرا میتوکندری‌ها نور را جذب می‌کنند)، لذا وابسته به گلیکولیز به عنوان مکانیسم اصلی تولید ATP می‌باشند. بخش مرکزی کلیه، بیضه، گلبول‌های سفید و فیبرهای عضله سفید حاوی تعداد نسبتاً کمی میتوکندری هستند و به همین دلیل در مجموع وابسته به گلیکولیز به عنوان منبع ATP می‌باشند. بافت‌هایی که برای تولید ATP اساساً وابسته به گلیکولیز هستند، در یک فرد بالغ روزانه ۴۰ گرم گلوکز مصرف می‌کنند. نشاسته شکل ذخیره‌ای گلوکز در گیاهان است و حاوی اتصالات α -۱،۴-گلیکوزیدی و شاخه‌های α -۱،۶-گلیکوزیدی می‌باشد. گلیکوژن شکل ذخیره‌ای گلوکز در بافت‌های حیوانی است و همان اتصالات گلیکوزیدی و شاخه‌ها را دارد. گلیکوژن بیرونی اشاره به گلیکوژنی دارد که از محصولات حیوانی به دست می‌آوریم؛ گلیکوژن درونی گلیکوژنی است که در بافت‌های ما سستز و ذخیره می‌شود. نشاسته یا گلیکوژن بیرونی در مجرای روده به گلوکز هیدرولیز می‌شود، در حالی که گلیکوژن ذخیره‌شده توسط آنزیم‌های موجود در داخل سلول‌ها به گلوکز یا گلوکز-۶-فسفات تبدیل می‌گردد. دی‌ساکاریدهایی نظیر قند شیر (لاکتوز) و قند خواروبار فروشی (ساکارز) منابع مهمی از گلوکز در رژیم غذایی ما هستند. هیدرولیز این دی‌ساکاریدها توسط آنزیم‌های موجود در حاشیه بررسی مجرای روده در صفحه ۱۳۹۳ مورد بحث قرار خواهد گرفت. با وجود اینکه گلوکز می‌تواند منبعی

از انرژی برای سلول‌های مجرای روده ما باشد، این سلول‌ها وابسته به گلوکز نیستند؛ بیشتر نیاز به انرژی آنها با کاتابولیسم گلوتامین برطرف می‌شود (ص ۱۰۱۴). بیشتر گلوکز جذب شده توسط سلول‌های مجرای روده وارد خون ورید باب شده و سپس از آنجا برای استفاده سایر بافت‌ها وارد گردش خون عمومی می‌شود. کبد اولین بافت اصلی است که شش برداشت گلوکز از خون ورید باب را دارد. وقتی گلوکز خون بالا است، کبد گلوکز را برای گلیکولیز و گلیکولیز برداشت می‌کند. وقتی گلوکز خون پایین است، کبد گلوکز خون را با گلیکونئولیز و گلوکونئوژنز تأمین می‌کند. کبد همچنین اولین عضوی است که در معرض خونی قرار می‌گیرد که از پانکراس می‌آید و بنابراین بیشترین غلظت‌های گلوکاگون و انسولین را دریافت می‌کند. در ادامه به بحث پیرامون اثرات این تنظیم‌کننده‌های مهم هورمونی مقادیر گلوکز خون پرداخته می‌شود.

گلوکز در سلول‌های مختلف به شکل متفاوتی متابولیزه می‌شود
گلوکز در گلبول‌های قرمز اساساً به طریق گلیکولیز متابولیزه می‌شود (شکل ۴A-۱۵). انتقال از میان غشاء پلاسمایی توسط GLUT1 (انتقال‌دهنده گلوکز ۱؛ ص ۶۶۳) کاتالیز می‌شود. از آنجایی که این سلول‌ها فاقد میتوکندری هستند، محصول انتهایی گلیکولیز اسید لاکتیک می‌باشد که به داخل گردش خون آزاد می‌شود. گلوکز مورد استفاده در مسیر پنتوز فسفات موجود در گلبول‌های قرمز خون NADPH را برای حفظ گلوکاتیون در حالت احیاء شده تولید می‌کند که خود نقش مهمی در تخریب پراکسیدهای آلی و H_2O_2 دارد (شکل ۶۱-۱۴ را ببینید). پراکسیدها سبب آسیب غیرقابل برگشت غشاء‌ها، DNA و سایر اجزاء سلولی می‌شوند و لازم است برای جلوگیری از آسیب و مرگ سلولی برداشت شوند. مغز گلوکز را با انتقال تسهیل شده به طریق غیروابسته به انسولین توسط GLUT3 (انتقال‌دهنده گلوکز ۳) برداشت می‌کند (شکل ۴B-۱۵). گلیکولیز تولید پیرووات می‌کند که بعداً توسط کمپلکس پیرووات دهیدروژناز و چرخه TCA به CO_2 و H_2O اکسیده می‌شود. مسیر پنتوز فسفات در این سلول‌ها فعال است و قسمتی از NADPH مورد نیاز برای سنتز همراه با احیاء و همچنین حفظ گلوکاتیون در حالت احیاء شده را تولید می‌کند. سلول‌های عضله و قلب به راحتی گلوکز را مصرف می‌کنند (شکل ۴C-۱۵). انسولین انتقال گلوکز به داخل این سلول‌ها را توسط GLUT4 (انتقال‌دهنده گلوکز ۴) تحریک می‌کند. در غیاب انسولین، GLUT4 در داخل وزیکول‌های داخل سلولی وجود دارد و در آنجا نمی‌تواند انتقال گلوکز را تسهیل کند (شکل ۵-۱۵). اتصال انسولین به گیرنده خود بر روی غشاء پلاسمایی سبب آغاز یک آبشار پیام‌رسانی می‌شود که جابه‌جایی و ادغام وزیکول‌های حاوی GLUT4 با غشاء پلاسمایی را تسریع نموده و به موجب آن سبب تسهیل در انتقال گلوکز می‌شود. گلوکزی که به داخل سلول‌های عضلانی و قلبی کشیده می‌شود، می‌تواند به مصرف گلیکولیز رسیده و تولید پیرووات کند که خود توسط

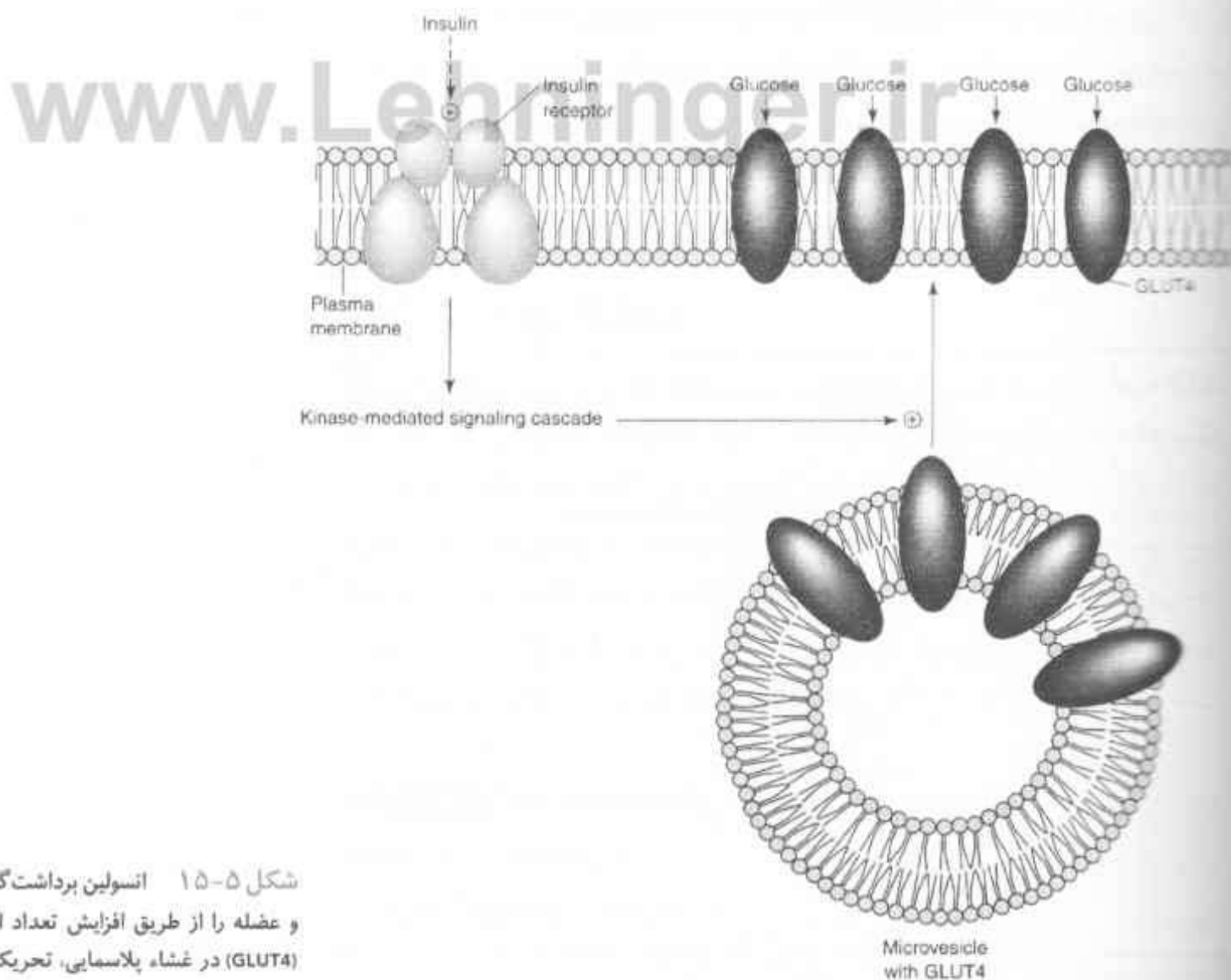


پیروات توسط پیروات دهیدروژناز (g) چرخه TCA (h) گلیکوزنز (i) گلیکوزنولیز (j) لیپوزنز (k) تولید و آزادسازی لیپوپروتئین‌های با چگالی بسیار پایین (VLDL) (l) گلوکونئوزنز (m) هیدرولیز گلوکز ۶- فسفات و آزادسازی گلوکز از سلول به داخل خون (n) تولید گلوکوکورتیکوئیدها (سم‌زدایی دارو و بیلی‌روبین با کونژوگاسیون) در مسیر اسید گلوکوکورتیک.

شکل ۱۵-۴ مروری بر راه‌های اصلی که طی آنها گلوکز در داخل سلول‌های مربوط به بافت‌های انتخاب‌شده بدن متابولیزه می‌شود. A گلیول‌های قرمز خون. B سلول‌های بافت مغز. C سلول‌های بافت عضله و قلب. D سلول‌های بافت چربی. E سلول‌های پارانشیمی کبد. (a) انتقال گلوکز به داخل سلول توسط یک انتقال‌دهنده گلوکز (GLUT) (b) فسفریلاسیون گلوکز توسط هگزوکیناز. (c) مسیر پنتوز فسفات. (d) گلیکولیز. (e) انتقال اسید لاکتیک به خارج سلول. (f) دکربوکسیلاسیون

کمپلکس پیروات دهیدروژناز و چرخه TCA برای تولید ATP مورد استفاده قرار می‌گیرد. عضله و قلب مقادیر قابل‌توجهی گلیکوزنز سنتز می‌کنند که به عنوان یک سوخت مهم برای استفاده بعدی در این بافت‌ها ذخیره می‌شود.

همانند عضله، برداشت گلوکز توسط بافت چربی وابسته به انسولین است و توسط آن تحریک می‌شود (شکل ۱۵-۴D و ۱۵-۵). همانند سلول‌های دیگر، پیروات طی گلیکولیز تولید و توسط کمپلکس پیروات دهیدروژناز به استیل کوآ اکسیده می‌شود که اساساً برای سنتز از ابتدای اسید چرب مورد استفاده قرار می‌گیرد. گلیکولیز همچنین گرین را برای سنتز گلیسرول ۳- فسفات (نشان داده نشده است) مورد نیاز برای سنتز



شکل ۱۵-۵ انسولین برداشت گلوکز توسط بافت چربی و عضله را از طریق افزایش تعداد انتقال‌دهنده‌های گلوکز (GLUT4) در غشاء پلاسمایی، تحریک می‌کند.

تری آسید گلیسرول ها فراهم می سازد (ص ۹۲۶). بافت چربی می تواند گلیکوزنز و گلیکوزنولیز را انجام دهد. ولی در مقایسه با عضله، قلب و کبد، ظرفیت آن برای این فرایندها بسیار محدود است.

کبد بیشترین راه های مصرف گلوکز را دارد (شکل ۴E-۱۵). برداشت گلوکز مستقل از انسولین و از طریق GLUT2 می باشد که یک انتقال دهنده گلوکز با تمایل پایین و ظرفیت بالا است. گلوکز در مسیر پنتوز فسفات صرف تولید NADPH می شود که برای سنتز همراه با احیاء (سنتز از ابتدای اسیدهای چرب و کلسترول)، حفظ گلوکوتایون احیاء شده و واکنش های متعدد کاتالیزشونده توسط سیستم های آنزیمی شبکه آندوپلاسمی لازم می باشد. یکی از فعالیت های حیاتی مسیر پنتوز فسفات، فراهم سازی ریبوز فسفات برای سنتز بخش قندی نوکلئوتیدهایی نظیر ATP و انواع موجود در DNA و RNA می باشد. ذخیره سازی گلوکز به صورت گلیکوژن، یک ویژگی به خصوص مهم کبد است. گلوکز همچنین در مسیر اسید گلوکوزونیک مورد استفاده قرار می گیرد که برای سم زدایی داروها و بیلی روبین مهم است (ص ۸۸۴ و ۱۰۶۸). کبد گلیکولیز را انجام داده و از پیرووات تولیدی به عنوان منبع استیل کوآ جهت اکسیداسیون کامل توسط چرخه اسید تری کربوکسیلیک و برای سنتز اسیدهای چرب استفاده می کند. گلیکولیز همچنین کربن مورد نیاز برای سنتز بخش گلیسرولی تری آمیل گلیسرول را فراهم می سازد که خود در هنگام تولید لیپوپروتئین های با چگالی بسیار پایین (VLDL) توسط کبد سنتز می شود. (ص ۹۷۳). کبد همچنین پیش سازهای سه کربنه (لاکتات، پیرووات، گلیسرول و آلانین) را طی فرایند گلوکونئوزنز به گلوکز تبدیل می کند تا نیاز سایر سلول ها و مغز را برطرف نماید.

۳-۱۵ • مسیر گلیکولیز

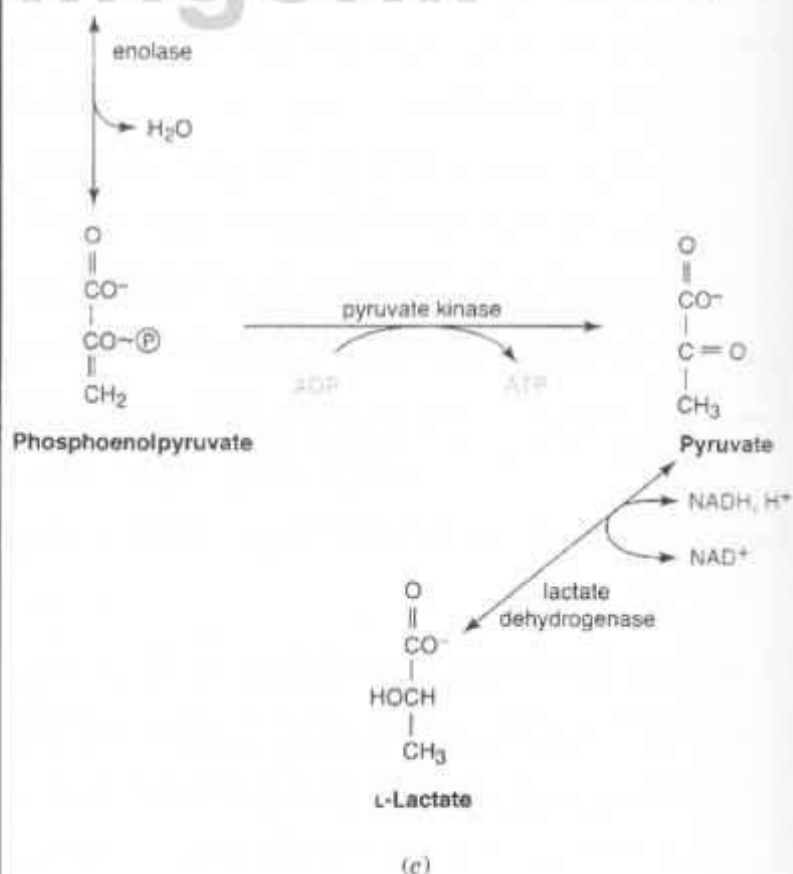
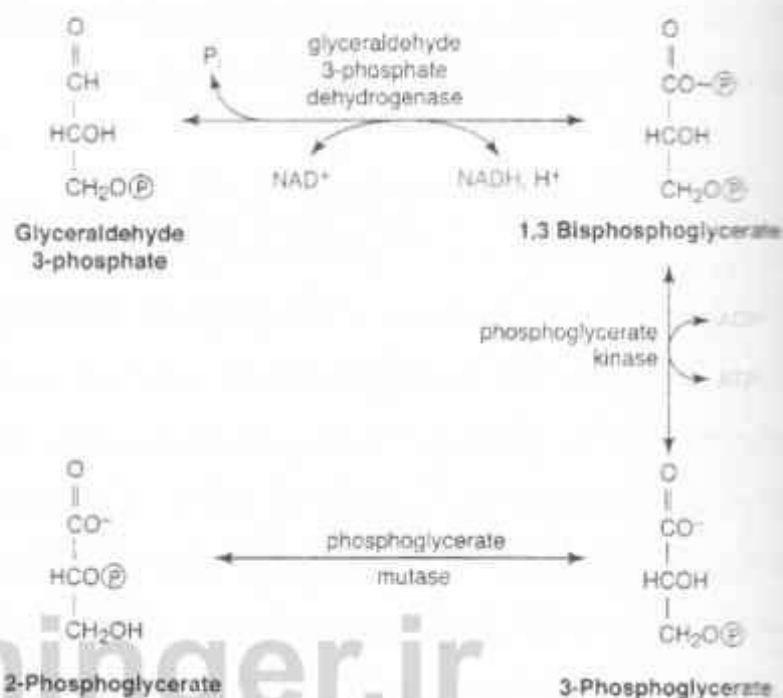
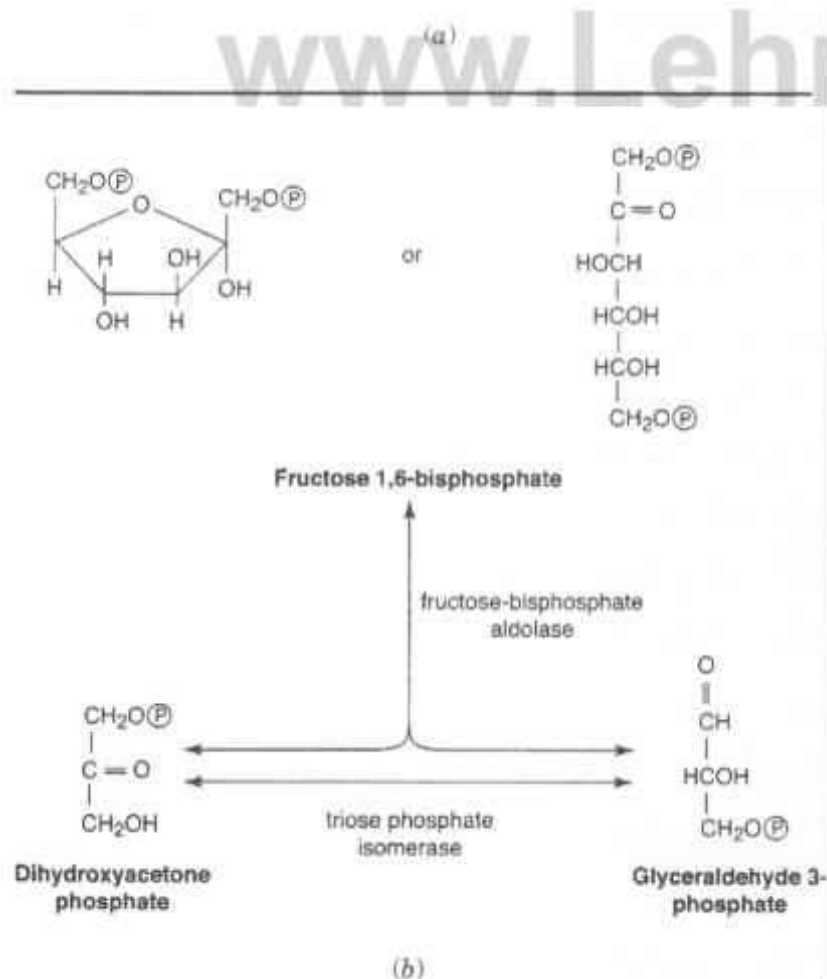
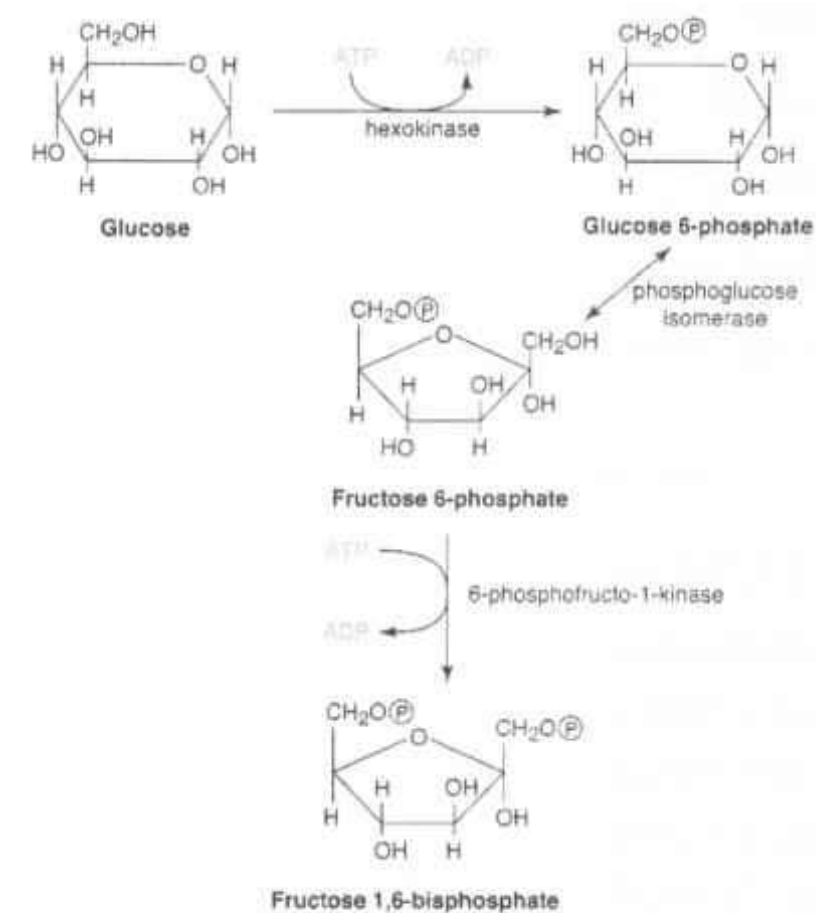
گلوکز احتراق پذیر است و در لوله آزمایش می سوزد تا تولید حرارت و نور، ولی البته نه ATP. کبد، سلول ها طی حدود ۳۰ مرحله گلوکز را به CO_2 و H_2O تبدیل می کنند که به نظر می رسد فرایند ناکارآمدی است، زیرا می توان آن را طی یک مرحله در لوله آزمایش انجام داد. هرچند، واکنش های جانبی و برخی مراحل واقعی مورد استفاده توسط سلول برای اکسیداسیون گلوکز به CO_2 و H_2O منجر به حفظ میزان قابل توجهی انرژی به صورت ATP می شود. به عبارت دیگر، سلول ها از طریق «سوزاندن» کنترل شده گلوکز تولید ATP می کنند که در آن گلیکولیز تنها شامل چند مرحله ابتدایی است که در شکل ۶-۱۵ نشان داده شده است.

گلیکولیز طی سه مرحله انجام می شود

گلیکولیز سه مرحله اصلی دارد.

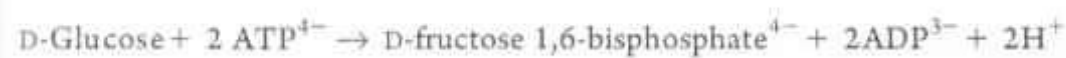
مرحله آماده سازی^۱ (شکل ۶a-۱۵)

1. Priming stage

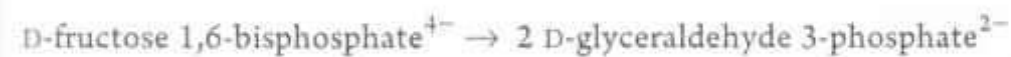


(b) مرحله شکستن. (c) مرحله اکسیداسیون احیاء - فسفریلاسیون.

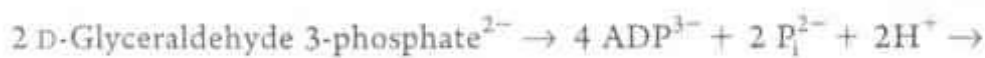
شکل ۱۵-۶ مسیر گلیکولیتیک به سه مرحله تقسیم می‌شود. سمبل P اشاره به گروه فسفریل PO_3^{2-} دارد؛ ~ نشانه پیوند فسفات پُرانرژی است. (a) مرحله آماده‌سازی.



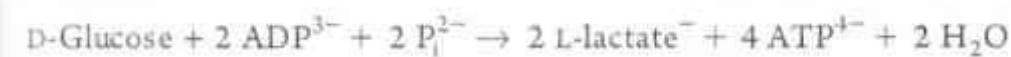
مرحله شکستن^۱ (شکل ۱۵-۶b)



مرحله اکسیداسیون-احیاء همراه با فسفریلاسیون (شکل ۱۵-۶c)



در مجموع:



مرحله آماده‌سازی مستلزم دادن دو مولکول ATP جهت تبدیل گلوکز به فروکتوز ۶،۱- بیس فسفات می‌باشد. در این مرحله ATP «سرمایه‌گذاری» شده و هدر نمی‌رود، زیرا طی مراحل بعدی به میزان بیشتری دوباره به دست می‌آید. مرحله شکستن همراه با «تجزیه» فروکتوز ۶،۱- بیس فسفات به دو مولکول گلیسرآلدئید ۳- فسفات می‌باشد. در مرحله اکسیداسیون-احیاء همراه با فسفریلاسیون، دو مولکول گلیسرآلدئید ۳- فسفات به دو مولکول لاکتات تبدیل می‌شود که همراه با تولید دو مولکول ATP می‌باشد. لذا طی فرایند کامل از یک مولکول تولید دو مولکول لاکتات و دو مولکول ATP می‌شود.

مرحله اول: آماده‌سازی گلوکز

با وجود اینکه واکنش هگزوکیناز (شکل ۱۵-۶a) ATP را مصرف می‌کند، ولی از طریق بدام انداختن گلوکز به صورت گلوکز ۶- فسفات (G6P) در داخل سیتوزول که محل قرارگیری تمامی آنزیم‌های گلیکولیتیک است، شروع خوبی برای گلیکولیز می‌باشد. استرهای فسفات باردار و آبگریز هستند و به همین دلیل قابلیت عبور از عرض غشاءهای سلولی را ندارند. فسفریلاسیون گلوکز توسط ATP واکنشی است که از نظر ترمودینامیکی مساعد است و تحت شرایط سلولی غیرقابل برگشت می‌باشد.

واکنش بعدی توسط فسفوجلوکوز ایزومراز کاتالیز می‌شود که به راحتی برگشت پذیر است و تحت تنظیم قرار ندارد.

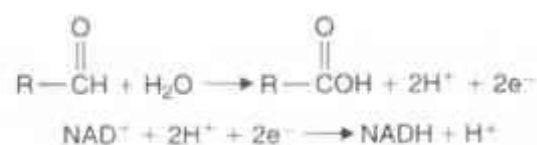
۶- فسفوفروکتو-۱- کیناز (یا فسفوفروکتوکیناز-۱) فسفریلاسیون وابسته به ATP فروکتوز ۶- فسفات (F6P) به فروکتوز ۶،۱- بیس فسفات (FBP) را کاتالیز می‌کند. این آنزیم در معرض تنظیم توسط افکتورهای متعددی قرار دارد و اغلب آنزیم تنظیمی کلیدی گلیکولیز می‌باشد. این واکنش غیرقابل برگشت است و از دومین مورد نیاز برای «آماده‌سازی» گلوکز استفاده می‌کند.

مرحله دوم: شکستن یک ترکیب واسطه فسفریله

تریوز ۶،۱-بیس فسفات آلدولاز فروکتوز ۶،۱-بیس فسفات را به یک مولکول دی‌هیدروکسی استن فسفات (DHAP) و یک مولکول گلیسرآلدئید ۳-فسفات (GAP) می‌شکند (شکل ۶b-۱۵). این یک واکنش قابل برگشت است که با یک تجزیه آلدول در یک جهت و یک کنداساسیون آلدول در جهت دیگر مرتبط می‌باشد. تریوز فسفات به‌طور متقابل قابل برگشت DHAP به GAP را کاتالیز می‌کند. با تبدیل DHAP به GAP، یک مولکول گلوکز به دو مولکول GAP تبدیل می‌شود.

مرحله سوم: واکنش‌های اکسیداسیون-احیاء و سنتز ATP

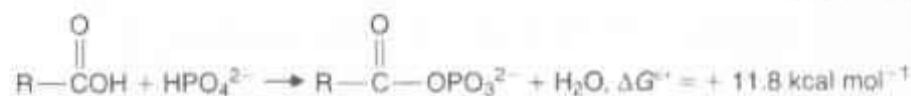
واکنشی که توسط گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز کاتالیز می‌شود (شکل ۶c-۱۵)، براساس تغییری که رخ می‌دهد، یکی از واکنش‌های جالب است. یک آلدئید (گلیسرآلدئید ۳-فسفات) به یک اسید کربوکسیلیک اکسیده می‌شود که همراه با احیاء NAD^+ به NADH می‌باشد. اسید تولیدی ۳،۱-بیس فسفوگلیسرات است که یک انیدرید مخلوط یک اسید کربوکسیلیک و اسید فسفریک می‌باشد که یک انرژی آزاد منفی بزرگ دارد که امکان شرکت آن در واکنش بعدی را فراهم می‌سازد که تولید ATP می‌کند. واکنش کلی را می‌توان به صورت جفت نموده یک واکنش انرژی‌زای بسیار مساعد با یک واکنش انرژی‌گیر مساعد در نظر گرفت. این واکنش انرژی‌گیر واکنشی است که طی آن یک آلدئید به یک اسید کربوکسیلیک اکسیده می‌شود که بعداً با یک نیم-واکنش انرژی‌گیر جفت می‌گردد که در آن NAD^+ به NADH احیاء می‌شود.



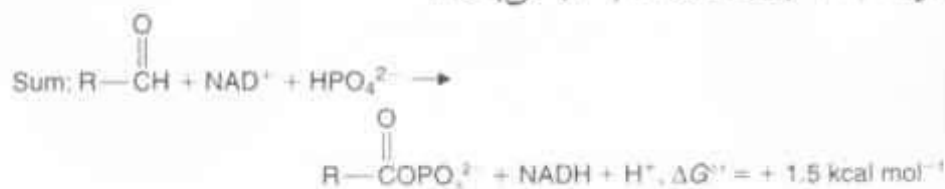
واکنش کلی (مجموع نیم-واکنش‌ها) کاملاً انرژی‌زا می‌باشد.



جزء انرژی‌گیر دوم این واکنش، تولید یک انیدرید مخلوط بین اسید کربوکسیلیک و اسید فسفریک است.



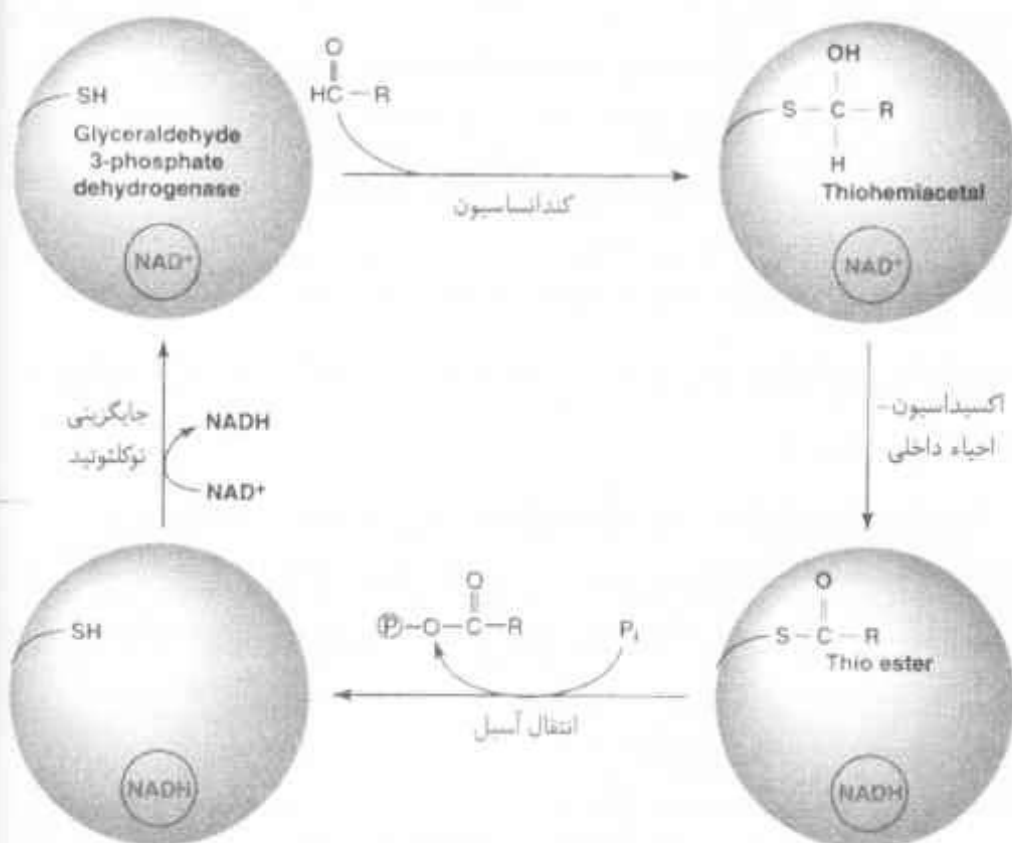
واکنش کلی مستلزم جفت شدن اجزاء انرژی‌گیر و انرژی‌زا با یک تغییر انرژی آزاد استاندارد $+6.3 \text{ kJ/mol}$ ($+1.5 \text{ kcal/mol}$) می‌باشد.



این واکنش در سلول‌ها به راحتی قابل برگشت است. مکانیسم کاتالیتیک مستلزم واکنش گلیسرآلدئید ۳-فسفات با یک گروه سولفیدریل یک ریشه سیستئین در جهت تولید یک تیوهیمی استال می‌باشد (شکل ۷-۱۵). یک واکنش اکسیداسیون-احیاء داخلی رخ می‌دهد که در آن NAD^+ اتصال یافته به $NADH$ احیاء و یک تیوهیمی استال به یک تیول استر پُر-انرژی اکسیده می‌شود. این تیول استر با P_i واکنش نموده تا تولید انیدرید مخلوط شده و دوباره گروه سولفیدریل آزاد تولید گردد. این انیدرید مخلوط از آنزیم جدا شده و NAD^+ خارجی جایگزین $NADH$ اتصال یافته می‌شود. لازم به ذکر است که طی این واکنش تولید گروه آلدئیدی ($-CHO$) نمی‌شود. در عوض، این آنزیم تولید یک گروه کربوکسیل به شکل استر تیولی پُرانرژی می‌کند که در واکنش با P_i به یک انیدرید مخلوط اسیدهای کربوکسیلیک و فسفریک تبدیل می‌شود.

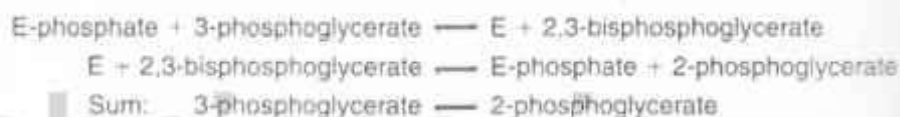
این واکنش که توسط گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز کاتالیز می‌گردد، نیاز به NAD^+ دارد و تولید $NADH$ می‌کند. از آنجایی که سیتوزول تنها میزان محدودی NAD^+ دارد، فعالیت گلیکولیتیک پیوسته تنها زمانی قابل انجام است که $NADH$ دوباره به NAD^+ اکسیده شود؛ در غیر این صورت، گلیکولیز به دلیل کمبود NAD^+ متوقف خواهد شد (ص ۸۱۳).

در واکنش بعدی فسفوگلیسرات کیناز از ترکیب پُرانرژی ۳،۱-بیس فسفوگلیسرات (شکل ۶-۱۵) تولید ATP می‌کند. این اولین محل تولید ATP در گلیکولیز است. از آنجایی که دو مولکول ATP گلوکز طی مرحله آماده سازی مورد استفاده قرار می‌گیرد، و

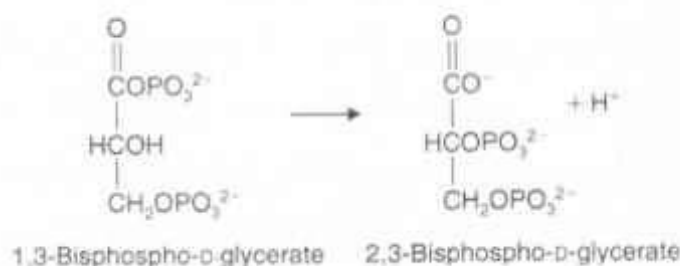


شکل ۷-۱۵ مکانیسم کاتالیتیک گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز. حلقه بزرگ اشاره به آنزیم دارد؛ حلقه کوچک جایگاه انصالی برای NAD^+ است. $RCOH$ گروه آلدئیدی گلیسرآلدئید ۳-فسفات است؛ $-SH$ گروه سولفیدریل ریشه سیستئین موجود در جایگاه فعال آنزیم است؛ و $-$ پیوندهای پُرانرژی موجود در تیواستر و انیدرید مخلوط است.

چون دو مولکول ۳،۱-بیس فسفوگلیسرات از هر مولکول گلوکز تولید می‌شود، تمامی ATP «مصرفی» در این مرحله بازیافت می‌گردد. سیستم گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز-فسفوگلیسرات کیناز مثالی از فسفریلاسیون در سطح سوپراستراست که طی آن یک سوپرا در یک واکنش آنزیمی شرکت می‌کند که همراه با تولید ATP یا GTP است. فسفریلاسیون در سطح سوپرا در مقابل فسفریلاسیون اکسیداتیوی قرار می‌گیرد که توسط زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی و ATP سنتاز به انجام می‌رسد (ص ۷۷۴). توجه داشته باشید که ترکیبی از گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز و فسفوگلیسرات کیناز سبب جفت شدن یک اکسیداسیون (یک آلدئید به یک اسید کربوکسیلیک) با یک فسفریلاسیون (یک مخلوط انیدرید یک اسید کربوکسیلیک و اسید فسفریک تولید می‌شود) می‌گردد، بدون اینکه یک سیستم غشایی در آن نقش داشته باشد. فسفوگلیسرات موتاز ۳-فسفوگلیسرات را به ۲-فسفوگلیسرات تبدیل می‌کند. این واکنشی است که به راحتی قابل برگشت است و طی آن ۳،۲-بیس فسفوگلیسرات به عنوان یک ترکیب واسطه اجباری در جایگاه فعال عمل می‌کند.



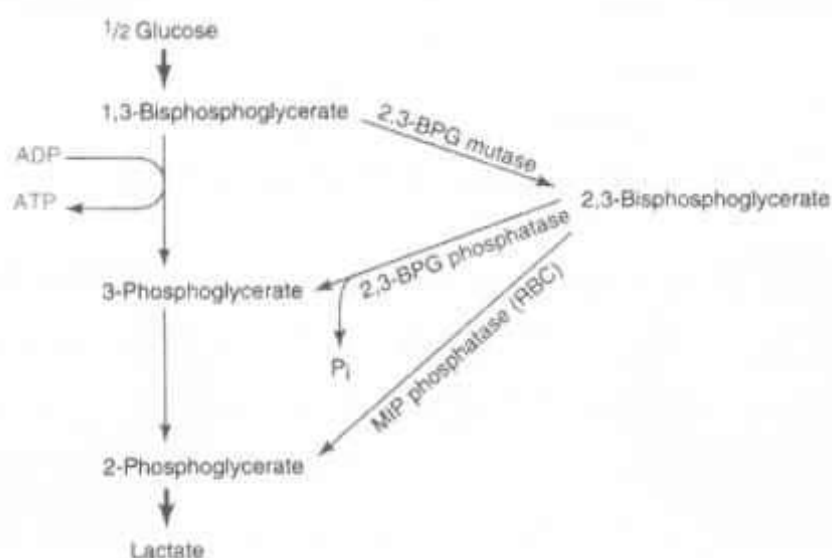
به دلیل نقش ۳،۲-بیس فسفوگلیسرات در این واکنش، نیاز مطلق به مقادیر کاتالیتیک این ترکیب در سلول‌ها می‌باشد. این را می‌توان با مشاهده این موضوع مورد تأیید قرار داد که E-P نمی‌تواند بدون ۳،۲-بیس فسفوگلیسرات تولید شود و همین‌طور ۳،۲-بیس فسفو-گلیسرات نمی‌تواند بدون E-P تولید گردد. سلول‌ها این مشکل را با سنتز ۳،۲-بیس فسفو-گلیسرات از یک ۳،۱-بیس فسفوگلیسرات توسط یک ۳،۲-بیس فسفوگلیسرات موتاز حل می‌کنند.



این آنزیم دوکاره است و به عنوان یک موتاز جهت تولید ۳،۲-بیس فسفوگلیسرات و همچنین به عنوان یک فسفاتاز در جهت هیدرولیز ۳،۲-بیس فسفوگلیسرات به ۳-فسفو-گلیسرات عمل می‌کند. تمامی سلول‌ها مقادیر کم ۳،۲-بیس فسفوگلیسرات مورد نیاز برای تولید شکل فسفریله (E-P) فسفوگلیسرات موتاز تازه سنتز را دارند. برخلاف سایر سلول‌های بدن، گلبول‌های قرمز خون مقادیر بسیار بالای ۳،۲-بیس فسفوگلیسرات را دارد.

که به عنوان یک تنظیم‌کننده آلوستریک منفی در جهت اتصال اکسیژن به هموگلوبین عمل می‌کند (ص ۴۹۵). برخلاف مقادیر فوق‌العاده پایین گلوکز مورد استفاده برای تولید ۳،۲-بیس فسفوگلیسرات در سایر سلول‌ها، ۱۵٪ تا ۲۵٪ گلوکزی که در گلبوهای قرمز به لاکتات تبدیل می‌شود، از شنت BPG جهت سنتز ۳،۲-بیس فسفوگلیسرات عبور می‌کند (شکل ۸-۱۵). لازم به ذکر است که شنت BPG مرحله PGK را بای‌پس می‌کند. لذا وقتی گلوکز از طریق شنت BPG به لاکتات تبدیل می‌شود، تولید خالص ATP صورت نمی‌گیرد. در داخل گلبول‌های قرمز، ۳،۲-بیس فسفوگلیسرات همچنین توسط اینوزیتول پلی فسفات فسفاتازهای متعدد (MIP فسفاتاز) هیدرولیز می‌شود (شکل ۸-۱۵). با تبدیل 2,3-BPG به ۲-فسفوگلیسرات به جای ۳-فسفوگلیسرات توسط فسفوگلیسرات موتاز، MIP فسفاتاز شنت BPG را به واکنش بای‌پسی توسعه می‌دهد که توسط فسفوگلیسرات موتاز کاتالیز می‌شود. حساسیت استثنایی MIP فسفاتاز به تغییرات pH مطرح می‌نماید که فعالیت این آنزیم ممکن است در شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی که بر روی pH داخل سلولی گلبول‌های قرمز خون تأثیر می‌گذارند، غلظت 2,3-BPG را تنظیم کند که مهم‌ترین افکتور آلوستریک هموگلوبین است (یک نگاه دقیق‌تر ۱-۱۵). در واکنش بعدی، آنولاز آب را از ۲-فسفوگلیسرات برداشت نموده تا تولید فسفو-آنول پیروات (PEP) شود (شکل ۶c-۱۵ را ببینید). این واکنش همراه با تولید یک فسفات پر-انرژی از یک سطح انرژی به مراتب پایین‌تر می‌باشد. $\Delta G^{0'}$ هیدرولیز فسفوآنول پیروات برابر 61.9 kJ/mol (-14.8 kcal/mol) می‌باشد، درحالی‌که این میزان برای ۲-فسفوگلیسرات برابر 17.6 kJ/mol (-4.2 kcal/mol) است. پیروات کیناز (شکل ۶c-۱۵) واکنش دیگر فسفریلاسیون در سطح سوستر را انجام می‌دهد. این واکنش تحت شرایط داخل سلولی قابل برگشت نیست.

آخرین مرحله گلیولیز یک واکنش اکسیداسیون-احیاء است که به راحتی قابل برگشت می‌باشد و توسط لاکتات دهیدروژناز کاتالیز می‌شود (شکل ۶c-۱۵). پیروات به



شکل ۸-۱۵ واکنش‌های شنت ۳،۲-بیس فسفوگلیسرات (2,3-BPG) توسط آنزیم دوکاره 2,3-BPG موتاز/فسفاتاز کاتالیز می‌شوند. 2,3-BPG همچنین توسط فسفاتاز اینوزیتول پلی فسفات اینوزیتول (MIP فسفاتاز) به ۲-فسفوگلیسرات هیدرولیز می‌شود؛ نامگذاری این آنزیم به این دلیل است که قبل از اینکه 2,3-BPG به عنوان سوستر برای آن باشد، چندین اینوزیتول پلی فسفات به عنوان سوستر شناختنی شده بودند.



۳-۲- بیس فسفوگلیسران و ارتفاع بالا

تحويل اکسیژن به بافت‌ها بستگی به تنظیم هموگلوبین توسط افکتورهای آلستریک دارد که مهم‌ترین آنها ۳،۲-بیس فسفوگلیسران است که از طریق اتصال به داکسی هموگلوبین سبب تسريع در آزادسازی اکسیژن می‌شود. تأمین اکسیژن بافت‌ها در شرایط مختلف وابسته به تنظیم غلظت ۳،۲-بیس فسفوگلیسران در گلبول‌های قرمز خون می‌باشد. به نظر می‌رسد تغییرات نسبتاً کوچک pH خون و حساسیت‌های مخالف ۶-فسفو-۱-کیناز و ۱-کیناز و فسفاتاز نسبت به تغییرات pH، مهم‌ترین عوامل هستند برای مثال، در بیماران مبتلا به اسیدوز متابولیک، میزان DPG به میزان قابل توجهی در گلبول‌های قرمز خون کاهش می‌یابد که بیشتر به دلیل کاهش فعالیت ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز و افزایش فعالیت MIP فسفاتاز

به دلیل کاهش pH می‌باشد. برعکس، در پاسخ به ارتفاع بالا یا کم‌خونی ناشی از ازدست‌رفتن خون، مقادیر DPG به میزان قابل توجهی در گلبول‌های قرمز خون افزایش می‌یابد که دلیل آن افزایش فعالیت ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز و کاهش فعالیت MIP فسفاتاز در نتیجه افزایش pH در این شرایط می‌باشد. دلیل ایجاد آکالوز به واسطه ازدست‌رفتن خون و ارتفاع بالا، افزایش تهویه ناشی از هیپوکسی در این شرایط است که با دفع CO_2 سبب کاهش غلظت H^+ خون و کشاندن واکنش کربنیک انیدراز به سمت چپ می‌شود.



لاکتات احیاء شده و NADH به NAD^+ اکسیده می‌گردد. جهت رو به جلو این واکنش تنها واکنش تولید L-لاکتات در داخل بدن است. جهت عکس این واکنش تنها واکنش مصرف L-لاکتات در داخل بدن می‌باشد. لذا لاکتات دهیدروژناز مسئول هم تولید و هم مصرف L-لاکتات می‌باشد.

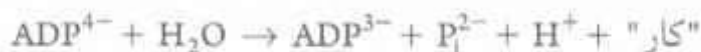
www.Lehninger.ir

میزان تولید ATP و معادل متعادل شده گلیکولیز بی‌هوازی

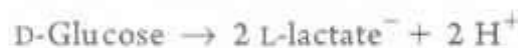
تبدیل یک مولکول گلوکز به دو مولکول لاکتات منجر به تولید خالص دو مولکول ATP می‌شود. دو مولکول ATP در مرحله آماده‌سازی مصرف می‌شود، ولی طی مراحل بعدی چهار مولکول ATP تولید می‌گردد. لذا میزان تولید خالص ATP برابر دو مولکول می‌باشد.



سلول‌ها تنها می‌توانند میزان محدودی ADP و P_i داشته باشند. جریان طی گلیکولیز وابسته به منبع کافی از این سوستراها است. در صورتی که ATP برای انجام کار به مصرف نرسد، آنگاه گلیکولیز به دلیل کمبود ADP و یا P_i متوقف می‌گردد. در نتیجه، برای انجام گلیکولیز لازم است ATP تولیدی طی فرایندهای کاری طبیعی مورد استفاده قرار گیرد. استفاده از ATP برای فرایند کاری را می‌توان به صورت ساده زیر نمایش داد



وقتی مقادیر دو برابر و به معادله گلیکولیز قبلی اضافه گردد، با حذف کار به دلیل ضرورت آن جهت نوسازی ATP، معادله متعادل شده کلی به صورت زیر خواهد بود

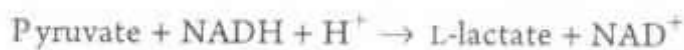


این معادله نشان می‌دهد که گلیکولیز بی‌هوازی تولید اسید می‌کند که مشکلات جدی را برای بدن به وجود می‌آورد (بعداً در ارتباط بالینی ۵-۱۵ شرح داده خواهد شد). زیرا برای فعالیت آنزیمی مطلوب لازم است pH داخل سلولی در حدود خنثی حفظ شود.

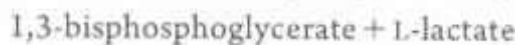
NADH تولیدی در طی گلیکولیز می‌بایست دوباره به NAD^+ اکسیده شود؛ نقلی لاکتات دهیدروژناز و شاتل‌های سوپسترا

گلیکولیز بی‌هوازی

NAD^+ و $NADH$ در معادله متعادل شده گلیکولیز بی‌هوازی آورده نمی‌شوند، زیرا طی این مسیر تولید $NADH$ و مصرف آن با یکدیگر جفت (متعادل) می‌شوند. دو مولکول $NADH$ توسط گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز تولید و دو مولکول توسط لاکتات دهیدروژناز مصرف می‌شود. NAD^+ تنها به میزان کمی در دسترس قرار دارد و لازم است برای تداوم گلیکولیز دوباره تولید شود.



واکنش مجموع به صورت زیر است

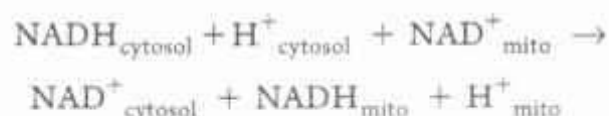


جفت شدن کامل اکسی‌والان‌های احیاءکننده توسط این واکنش‌ها تحت شرایط بی‌هوازی و یا در سلول‌های فاقد میتوکندری انجام می‌شود.

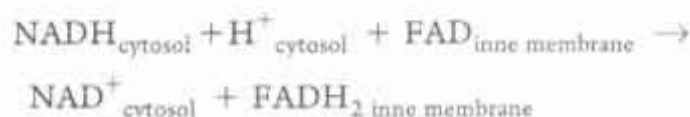
اکسیداسیون میتوکندریایی $NADH$ تولیدی طی گلیکولیز

وقتی اکسیژن و میتوکندری وجود دارند، اکسی‌والان‌های احیاءکننده $NADH$ تولیدی توسط گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز جهت اکسیداسیون به داخل میتوکندری‌ها انتقال داده می‌شوند، و پیرووات و نه لاکتات به عنوان محصول انتهایی گلیکولیز می‌باشد. غشاء داخلی میتوکندری نسبت به $NADH$ نفوذپذیر نیست (ص ۷۸۴). ولی شاتل‌مالات-آسپاراتات و شاتل گلیسرول-فسفات (شکل ۵۱-۱۴ را ببینید) اکسی‌والان‌های احیاءکننده را به داخل ماتریکس میتوکندری انتقال می‌دهند (ص ۷۸۵). کبد استفاده بیشتری از شاتل‌مالات-آسپاراتات می‌کند، ولی برخی سلول‌های عضلانی وابستگی بیشتری به شاتل گلیسرول فسفات دارند. این سیستم‌های شاتل اکسی‌والان‌های احیاءکننده را از سیتوزول به داخل میتوکندری‌ها انتقال می‌دهند، ولی اکسی‌والان‌های احیاءکننده را از میتوکندری‌ها به داخل سیتوزول انتقال نمی‌دهند. مجموع تمامی واکنش‌های شاتل‌مالات-آسپاراتات

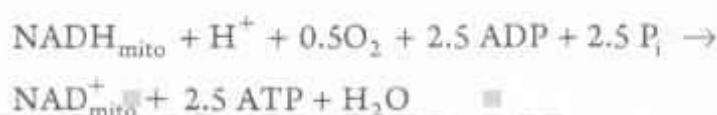
محصولات زیر ساده می شود



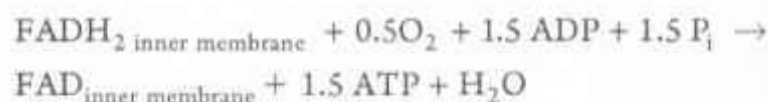
شکل ۴۰-۱۴ را ببینید). جایگاه فعال گلیسرول ۳-فسفات دهیدروژناز میتوکندریایی در عرض سطح سیتوزولی غشاء داخلی میتوکندری قرار دارد. مجموع تمامی واکنش‌های شتاب گلیسرول فسفات به صورت زیر است



NADH میتوکندریایی حاصل از فعالیت شاتل مالات-آسپاراتات می تواند در زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی جهت تولید ۲.۵ مولکول ATP به طریق فسفریلاسیون مورد استفاده قرار گیرد.



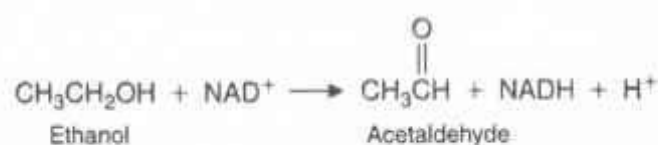
عکس: FADH_2 تولیدی توسط شاتل گلیسرول فسفات تنها ۱.۵ مولکول ATP تولید



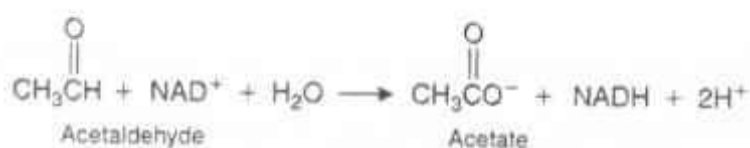
در حین سائل مورد استفاده برای اکسیداسیون NADH، میزان تولید ATP حاصل از اکسیداسیون NADH طی گلیکولیز برابر ۳ یا ۵ می باشد.

کاتالیزها در واکنش‌های دیگر مسیرهای اکسیداسیون-احیاء مهم هستند

کل (یعنی اتانل) توسط الكل دهیدروژناز به استالديید اکسیده می شود که همراه با تولید NADH می باشد.



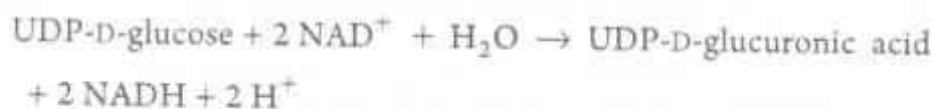
این آنزیم تقریباً به طور منحصر در سیتوزول سلول‌های کبدی قرار دارد. استال‌دئید با عرض غشاء داخلی میتوکندری وارد فضای ماتریکس میتوکندری می‌شود تا یک آلدئید دهیدروژناز اکسیده گردد.



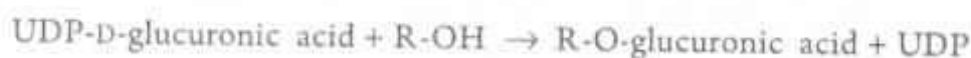
NADH تولیدی در آخرین مرحله می‌تواند مستقیماً توسط زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی به مصرف برسد. هرچند، NADH تولیدی توسط الکل دهیدروژناز سیتوزولی از طریق یکی از شاتل‌های سوپرا دوباره به NAD^+ اکسیده می‌گردد (شکل ۵۱-۱۴ را ببینید). لذا ظرفیت اکسیداسیون الکل بستگی به توانایی کبد در انتقال اکی‌والان‌های احیاءکننده از سیتوزول به داخل میتوکندری‌ها توسط این سیستم‌های شاتل دارد.

تولید گلوکورونید

گلوکورونیدهای محلول در آب بیلی‌روبین و داروهای مختلف (ص ۵۸۳) از طریق ادوار یا صفرا دفع می‌شوند. برای تولید گلوکورونید، UDP-گلوکز (برای ساختمان ص ۸۸۳ را ببینید) به UDP-گلوکورونیک اسید (برای ساختمان ص ۸۸۵ را ببینید) اکسیده می‌شود.



اساساً در کبد، این اسید گلوکورونیک «فعال شده» به یک مولکول غیرقطبی گیرنده نظیر بیلی‌روبین یا یک ترکیب (R-OH) بیرونی نسبت به بدن، انتقال داده می‌شود.



NADH تولیدی در اولین واکنش دوباره توسط شاتل‌های سوپرا اکسیده می‌شود. از آنجایی که اکسیداسیون اتانل و کونژوگاسیون دارو در کبد رخ می‌دهد، رخداد هر دوی اینها ممکن است ظرفیت شاتل‌های سوپرا را پر کند. این موضوع توجه می‌کند که چرا نباید ترکیبات دارای فعالیت فارماکولوژیکی را با الکل مصرف نمود (ارتباط بالینی ۱-۱۵).

معرف‌های سولفیدریل و فلوراید گلیکولیز را مهار می‌کنند

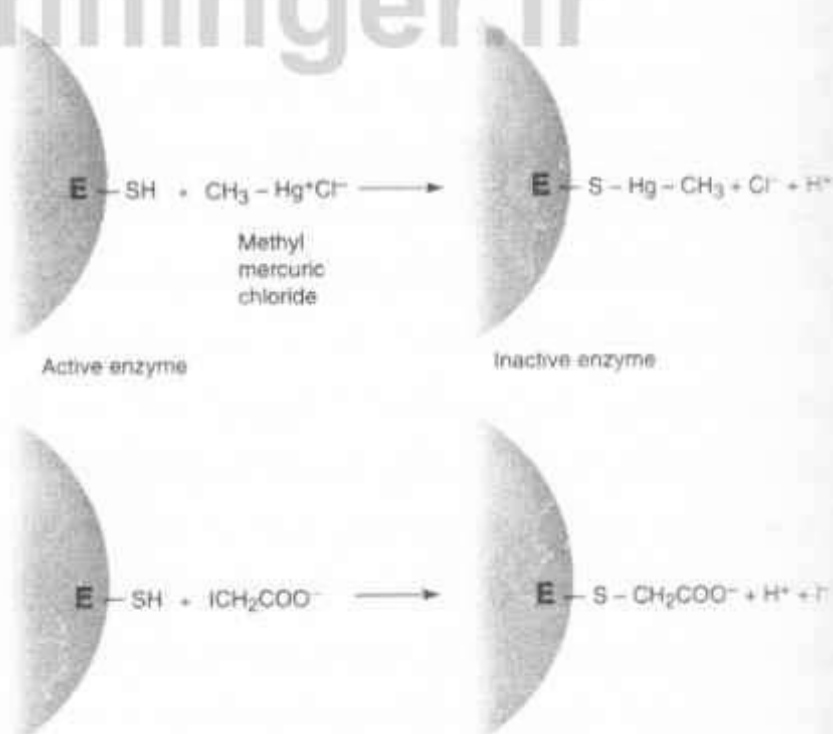
گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز به دلیل داشتن ریشه سیستم مهم کاتالیتیک در جایگاه فعال، توسط معرف‌های سولفیدریل مهار می‌گردد. طی یک چرخه کاتالیتیک، این گروه سولفیدریل با گلیسرآلدئید ۳-فسفات واکنش نموده تا تولید تیوهمی‌استال شود (شکل ۷-۱۵ را ببینید). معرف‌های سولفیدریل که اغلب ترکیبات حاوی جیوه یا ترکیبات آلکیل‌کننده نظیر یدواستات هستند، مانع تولید این تیوهمی‌استال می‌شوند (شکل ۹-۱۵). فلوراید یک مهارکننده قوی انولاز است. Mg^{2+} و P_i یک کمپلکس یونی با فلوراید به وجود می‌آورند که از طریق تداخل در اتصال انولاز به سوپسترای خود (۲-فسفر-گلیسرات $\text{Mg}^{2+} 2^-$) آنزیم را مهار می‌کند.

الکل و باریتورات‌ها

به باریتورات‌ها دارند. مصرف مزمن الکل به شکل واضحی سبب تغییرات سازگاری در حساسیت به باریتورات‌ها (تحمل-مقاطع) شده و سیتوکروم P^{450} شبکه آندوپلاسمی کبد را القاء می‌کند که در واکنش‌های هیدروکسیلاسیون دارویی نقش دارد. در نتیجه، الکلی‌های هوشیار می‌توانند باریتورات‌ها را سریع‌تر متابولیزه کنند. لذا این سناریو به وجود می‌آید: یک الکلی هوشیار مشکل خوابیدن راحتی بعد از مصرف قرص‌های خواب‌آور دارد، زیرا کبد وی ظرفیت بالایی برای هیدروکسیلاسیون باریتورات‌های موجود در این قرص‌ها دارد. برای مقابله با این وضعیت، فرد الکلی قرص‌های بیشتر و سپس الکل را مصرف می‌کند. خواب حاصل می‌شود، ولی ممکن است همراه با دپرسیون تنفسی و مرگ باشد، زیرا با وجود اینکه این فرد الکلی در هنگام هوشیاری حساسیت کمتری به باریتورات‌ها دارد، نسبت به اثر سینرژیستیک الکل حساس باقی می‌ماند.

سمیت حاد الکل سبب افزایش حساسیت به اثرات افسرده‌کننده عصبی باریتورات‌ها می‌شود. باریتورات‌ها و الکل با کانال کلری فعال-شده γ -آمینوبوتیرات (GABA) واکنش می‌کنند. فعال‌سازی این کانال مانع شلیک عصبی می‌شود که ممکن است توجیهی برای اثرات افسرده-کننده هر دو ترکیب باشد. باریتورات‌ها بسیار خطرناک هستند و در هنگام مصرف با اتانل، دوزهای تجویزی طبیعی آنها پتانسیل کشندگی دارند. به علاوه، اتانل مانع متابولیسم باریتورات‌ها می‌شود و به موجب آن زمان تأثیر باریتورات‌ها را در بدن افزایش می‌دهد. هیدروکسیلاسیون باریتورات‌ها توسط سیستم سیتوکروم P^{450} وابسته به NADPH کبد، توسط اتانل مهار می‌شود. بدین ترتیب تولید مشتقات محلول در آب باریتورات‌ها برای حذف توسط کلیه و صفرا کاهش می‌یابد. مقادیر خونی باریتورات‌ها بالا باقیمانده و سبب افزایش افسردگی CNS می‌شود. به شکل تعجب‌آوری، الکلی‌های هوشیار، حساسیت کمتری نسبت

شکل ۹-۱۵ مکانیسم غیرفعال‌سازی گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز توسط عوامل سولفیدریل.



هیپرگلیسمی گلیکولیز را مهار می‌کند.

عوامل سولفیدریل‌هایی که در معرض مقادیر زیاد گلوکز قرار گرفته‌اند، گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز نسبت به مهار گلوکز حساس است. این به دلیل آن است که هیپرگلیسمی سبب افزایش تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژنی می‌شود که پلی (ADP-ریبوز) پلیمر را

گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز و هیپرگلیسمی

منجر به کاهش شدید در زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی می‌گردد. انتقال یک الکترون از حاملین پربار زنجیر انتقال الکترون به اکسیژن سبب تولید رادیکال سوپراکسید می‌شود. سپس رادیکال سوپراکسید پلی (ADP-ریبوز) پلیمرازی را فعال می‌کند که یک آنزیم ترمیمی DNA است و گروه‌های سولفیدریل بسیاری از آنزیم‌ها شامل ریشه سیستئین جایگاه فعال گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز را ADP-ریبوزیله می‌کند. مهار نسبی گلیکولیز با این مکانیسم ممکن است در آسیب القاء‌شده توسط هیپرگلیسمی در سلول‌های حساس نقش داشته باشد.

وقتی مقادیر گلوکز خون افزایش می‌یابد، سلول‌هایی از بدن که قادر به محدودسازی برداشت گلوکز نیستند، در معرض آسیب ناشی از گلوکز داخل سلولی بسیار بالا قرار می‌گیرند. حساس‌ترین سلول‌ها در شبکه کلیه و نورون‌های اعصاب محیطی وجود دارند که محل‌های ابتدایی آسیب در دیابتی‌ها می‌باشند. تولید بیش از حد رادیکال سوپراکسید ($O_2^{\cdot-}$) در میتوکندری‌ها علت اصلی آسیب است که تا حدودی دلیل آن غیرفعال‌سازی گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز می‌باشد که یک آنزیم مورد نیاز گلیکولیز است. اکسیداسیون بار اضافی گلوکز در این سلول‌ها

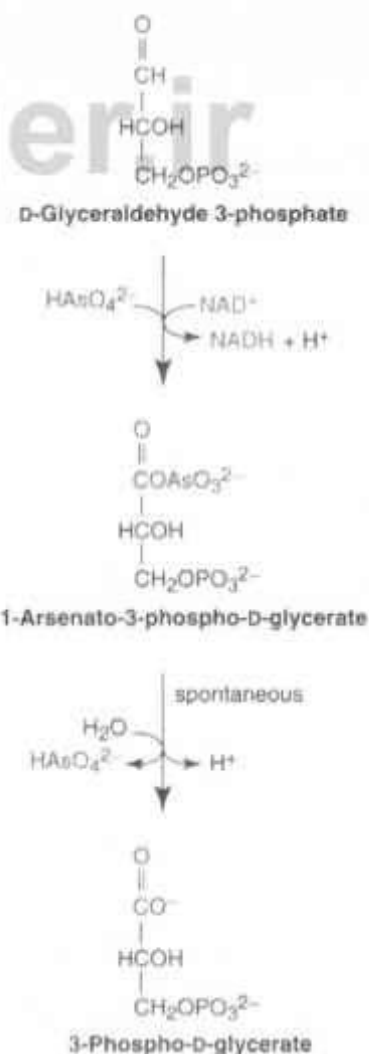
(PARP) را فعال می‌کنند، در واکنشی که از NAD^+ به عنوان سوسترا استفاده و تولید نیکوتینامید می‌کند، PARP پلی (ADP-ریبوزیل) اسبون ریشه‌های سیستئین تعدادی از پروتئین‌ها شامل سیستئین جایگاه فعال گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز را کاتالیز می‌کند (یک نگاه دقیق‌تر ۱۵-۲).

آرسنات مانع سنتز خالص ATP بدون مهار گلیکولیز می‌شود

آرسنیک پنج ظرفیتی یا آرسنات از طریق آرسنولیز در واکنش گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز، مانع سنتز خالص ATP می‌شود (شکل ۱۵-۱۰). ساختمان آرسنات مشابه ساختمان P_i (پنج ظرفیتی) است و به راحتی جانشین P_i در واکنش‌های آنزیمی می‌شود. انیدرید مخلوط اسید آرسنیک و گروه کربوکسیل ۳-فسفوگلیسرات توسط گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز تولید می‌شود. ۱-آرسنو ۳-فسفوگلیسرات ناپایدار است و متحمل هیدرولیز خودبه‌خودی به ۳-فسفوگلیسرات و آرسنات معدنی می‌شود. لذا گلیکولیز در حضور آرسنات ادامه می‌یابد، ولی ۳،۱-بیس فسفوگلیسرات تولید نمی‌شود. در نتیجه وقتی گلیکولیز در حضور آرسنات انجام می‌شود، سنتز خالص ATP رخ نمی‌دهد و ATP مصرفی در مرحله آماده‌سازی با ATP تولیدی در مرحله پیرووات کیناز متعادل می‌گردد. آرسنولیز همچنین با تولید ATP طی فسفریلاسیون اکسیداتیو تداخل می‌کند که این نیز در سمیت آرسنات دخالت دارد (ارتباط بالینی ۱۵-۲).

۱۵-۴ • تنظیم گلیکولیز

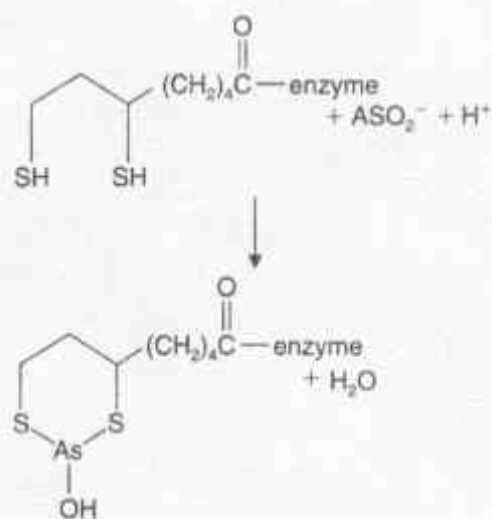
همانند مسیرهای پیچیده دیگر که شامل چندین مرحله می‌باشند، جریان در مسیر گلیکولیز به واسطه فعالیت چندین آنزیم و نه تنها یک آنزیم محدودکننده-سرعت تعیین می‌شود. اطلاعات کمی در خصوص همکاری نسبی یک آنزیم در جریان یک مسیر در



شکل ۱۵-۱۰ آرسنات اکسیداسیون را از فسفریلاسیون در واکنش گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز جدا می‌کند.

سمومیت با آرسنیک

است. حدود ۰/۵ mg آرسنیک در هر کیلوگرم مو یک فرد طبیعی وجود دارد. این میزان در فردی که به‌طور مزمن در معرض آرسنیک قرار گرفته است، ۱۰۰ برابر بیشتر می‌باشد.



اکثر اشکال آرسنیک سمی هستند؛ شکل سه‌ظرفیتی (آرسنیت به صورت AsO_3^{3-}) سمی‌تر از شکل پنج‌ظرفیتی (آرسنات یا HASO_4^-) است. وقتی آرسنات در واکنش‌های بیولوژیکی جایگزین P_i می‌شود، ATP کمتری تولید می‌شود. آرسنات برای جایگاه‌های اتصال P_i موجود در آنزیم‌ها به‌کار می‌رود و سبب تولید استرهای آرسنات می‌شود که ناپایدار هستند. آرسنیت یا مکانیسم متفاوتی عمل می‌کند که مستلزم تولید یک کمپلکس بیشتر با آنزیم متصل به اسید لیپوئیک است (شکل را ببینید).

بیشتر اثرات سمی آرسنیک، با مهار آنزیم‌هایی شرح داده می‌شوند که به اسید لیپوئیک به‌عنوان یک کوآنزیم دارند. اینها شامل پیرووات دهیدروژناز، α -کتوگلوکوتارات دهیدروژناز، و دهیدروژناز α -کتواسیدهای شاخه‌دار می‌باشند. مسمومیت آرسنیکی مزمن حاصل از آب چاه آلوده به حشرکشی آرسنیک یا تلاش‌های یک قاتل، به بهترین شکل با استفاده از غلظت آرسنیک در مو یا ناخن انگشتان مقتول قابل تشخیص

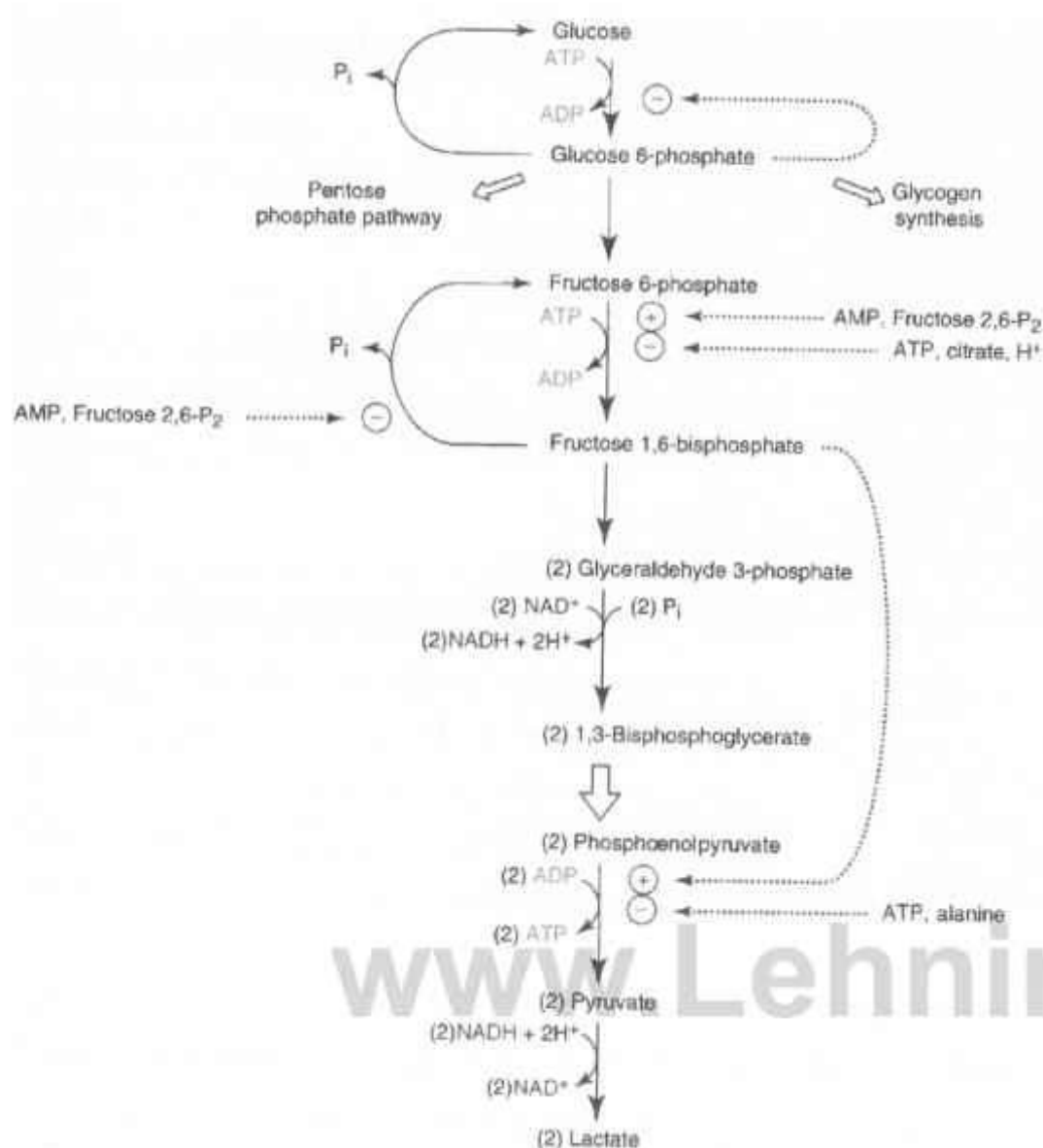
www.Lehninger.ir

توسط خاص به بهترین شکل توسط قدرت کنترلی برای آنزیم تعیین می‌شود. از اثری که یک مهار کوچک فعالیت یک آنزیم بر روی جریان یک مسیر می‌گذارد، برای تعیین قدرت کنترلی برحسب معادله زیر استفاده می‌شود

$$\text{تغییر در فعالیت آنزیم} = \frac{\text{قدرت کنترلی}}{\text{تغییر در جریان}}$$

فرض کنید که مهار یک آنزیم خاص به میزان ۱۰٪ تأثیری بر جریان ندارد. آنگاه قدرت کنترلی آنزیم برابر صفر (صفر تقسیم بر ده) می‌باشد. حال تصور کنید که مهار یک آنزیم به میزان ۱۰٪ سبب مهار جریان به میزان ۱۰٪ می‌شود. قدرت کنترلی برابر ۱/۰ (۱۰ تقسیم بر ۱۰) خواهد بود که به معنی آن است که جریان کاملاً وابسته به فعالیت آنزیم خواهد بود تحت آن شرایط می‌باشد. حال تصور کنید که مهار یک آنزیم به میزان ۱۰٪ سبب مهار تنها ۰/۵٪ جریان مسیر می‌شود. در این حالت قدرت کنترلی برابر ۰/۵ (۵ تقسیم بر ۱۰) می‌باشد که معنی آن این است که نیمی از کنترل جریان توسط این آنزیم تعیین می‌شود. به کنترل توسط یک یا چند مرحله دیگر به اجرا گذاشته می‌شود، زیرا طبق تعریف جمع قدرت کنترلی یک مسیر خطی می‌بایست ۱/۰ باشد.

همچنین پیش‌بینی اینکه تنظیم از طریق گلیکولیز وابسته به بافت و وضعیت تغذیه‌ای و



شکل ۱۱-۱۵ خصوصیات تنظیمی مهم گلیکولیز. به دلیل وجود تفاوت‌های بافتی در بیان اینزیم‌ها، تمامی بافت‌های بدن همه مکانیسم‌های تنظیمی نشان داده شده در اینجا را ندارند.

هورمونی است، آنزیم‌های گلیکولیز دارای بیشترین قدرت کنترلی شامل هگزوکیناز، ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز و پیرووات کیناز می‌باشند (شکل ۱۱-۱۵). این آنزیم‌ها تحت تنظیم افکتورهای آلوستریک و یا تغییر کووالان قرار دارند.

یک آنزیم غیرتنظیمی با بیشترین احتمال یک واکنش نزدیک به تعادل را کاتالیز می‌کند، درحالی‌که یک آنزیم تنظیمی با بیشترین احتمال کاتالیزکننده یک واکنش غیرتعادلی است. فعالیت یک آنزیم غیرتنظیمی به راحتی سویستراها و محصولات خود را به غلظت‌های تعادلی می‌رساند. یک آنزیم تنظیمی آنقدر فعال نیست که بتواند سویستراها و محصولات خود را به تعادل برساند. اینکه یک واکنش آنزیمی نزدیک به تعادل است یا غیرتعادلی می‌باشد را می‌توان با مقایسه ثابت تعادل تعیین شده یک واکنش براساس نسبت اثر-جرم موجود تعیین نمود. ثابت تعادل واکنش $A + B \rightarrow C + D$ به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$K_{eq} = \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

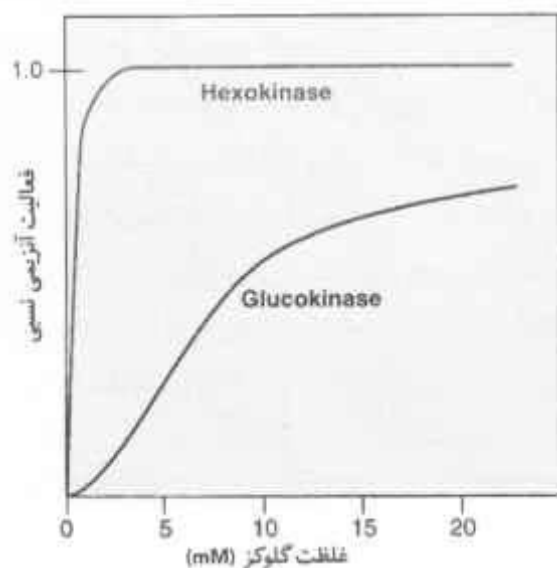
که در آن کروه‌ها اشاره به غلظت در حالت تعادل دارند. نسبت اثر-جرم به طریق مشابهی محاسبه می‌شود، به غیر از اینکه از غلظت سوبستراها و محصولات موجود در داخل سلول استفاده می‌گردد.

$$\text{Mass-action ratio} = \frac{[C]_{ss}[D]_{ss}}{[A]_{ss}[B]_{ss}}$$

در صورتی که نسبت اثر-جرم تقریباً برابر K_{eq} باشد، گفته می‌شود که آنزیم یک واکنش نزدیک به تعادل را کاتالیز می‌کند و به عنوان آنزیمی در نظر گرفته می‌شود که احتمالاً تحت تنظیم قرار ندارد. وقتی نسبت اثر-جرم تفاوت قابل توجهی با K_{eq} دارد، گفته می‌شود که آنزیم یک واکنش غیرتعادلی را کاتالیز می‌کند و معمولاً تنظیم می‌شود. مقایسه نسبت‌های اثر-جرم و ثابت‌های تعادل آنزیم‌های گلیکولیز در کبد نشان می‌دهد که بسیاری از آنزیم‌های این مسیر واکنش‌های تعادلی را کاتالیز می‌کنند. واکنش‌های گلوکوکیناز (ایزوزیم کبدی هگزوکیناز)، ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز و پیرووات کیناز در کبد بسیار دور از حالت تعادل قرار دارند که نقش احتمالی آنها در تنظیم را مطرح می‌کند.

هگزوکیناز و گلوکوکیناز خصوصیات متفاوتی دارند

چهار ایزوآنزیم متفاوت هگزوکیناز (I, II, III و IV) به طریق اختصاصی-بافت در داخل بدن بیان می‌شوند. میزان K_m ایزوآنزیم‌های هگزوکیناز موجود در اکثر بافت‌ها (I, II و III)، در مقایسه با غلظت گلوکز خون (حدود ۵ mM)، پایین (کمتر از ۰.۱ mM) است و این ایزوآنزیم‌ها قویاً توسط محصول گلوکز ۶-فسفات (G6P) مهار می‌شوند. این اثر مهاری مهم است، زیرا اجازه نمی‌دهد هگزوکیناز تمامی فسفات معدنی یک سلول را به شکل هگزوزهای فسفریله جمع‌آوری کند (ارتباط بالینی ۳-۱۵). با وجود اینکه واکنش هگزوکیناز به دلیل اثر مهاری G6P در حالت تعادل قرار ندارد، میزان بیان هگزوکیناز در سلول‌ها می‌تواند اثر قابل توجهی بر روی میزان گلیکولیز در سلول‌ها داشته باشد (یک نگاه دقیق‌تر ۳-۱۵).



شکل ۱۲-۱۵ مقایسه منحنی‌های اشباع سوبسترای برای هگزوکیناز و گلوکوکیناز.

سلول‌های پارانشیمی کبد و سلول‌های β پانکراس از این نظر بی‌همتا هستند که حاوی ایزوزیم IV هگزوکیناز می‌باشند؛ این ایزوآنزیم که معمولاً گلوکوکیناز نامیده می‌شود، خصوصیات کینتیکی کاملاً متفاوتی دارد. گلوکوکیناز فسفریلاسیون وابسته به ATP گلوکز را همانند سایر هگزوکینازها کاتالیز می‌کند، ولی $S_{0.5}$ (غلظت سوبسترای که فعالیت آنزیمی برابر نصف سرعت حداکثر را ایجاد می‌کند) آن برای گلوکز به مراتب بیشتر از K_m سایر هگزوکینازها برای گلوکز می‌باشد (شکل ۱۲-۱۵). به علاوه، گلوکوکیناز حساسیت بسیار کمتری در برابر مهار توسط محصول G6P دارد و منحنی اشباع گلوکز آن سیگموئیدی است که خود خصوصیت همکاری (ص ۵۶۳) را نشان می‌دهد. از آنجایی که معادله میکائیلیس-

عدم تحمل فروکتوز (OMIM۲۲۹۶۰۰)

مبتلایان به عدم تحمل ارثی فروکتوز دچار کمبود آنزیم کبدی (آلدولاز B) هستند که فروکتوز ۱-فسفات را به دی‌هیدروکسی استن فسفات و گلیسرآلدئید می‌شکند. سه ایزوزیم (A، B و C) در پستانداران بیان می‌شود. آلدولاز B به میزان زیادی در کبد وجود دارد. این آنزیم هم بر روی فروکتوز ۱-فسفات و هم بر روی فروکتوز ۶،۱-بیس فسفات اثر دارد. ولی تمایل آن برای فروکتوز ۶،۱-بیس فسفات بسیار بیشتر است (K_m پایین‌تر). مصرف فروکتوز توسط افراد مبتلا به کمبود آلدولاز B منجر به تجمع فروکتوز ۱-فسفات و تخلیه P_i و ATP کبدی می‌شود. واکنش‌های درگیر شامل انواع مربوط به فروکتوکیناز و آنزیم‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو می‌باشند.

فروکتوز + ATP \leftarrow فروکتور ۱-فسفات + ADP

P_i + ADP + انرژی حاصل از زنجیر انتقال الکترون \leftarrow ATP

خالص: P_i + فروکتوز \leftarrow فروکتوز ۱-فسفات

با تجمع P_i به صورت فروکتوز ۱-فسفات، تولید ATP توسط میتوکندری کبد به طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو غیرممکن می‌شود. در نتیجه مقادیر ATP کاهش یافته و کبد نمی‌تواند فعالیت‌های طبیعی خود را

انجام دهد. به دلیل ناتوانی در حفظ شیب‌های یونی طبیعی توسط پمپ‌های وابسته به ATP، آسیب سلولی زیادی بوجود می‌آید. سلول‌ها متورم شده و منحل می‌شوند.

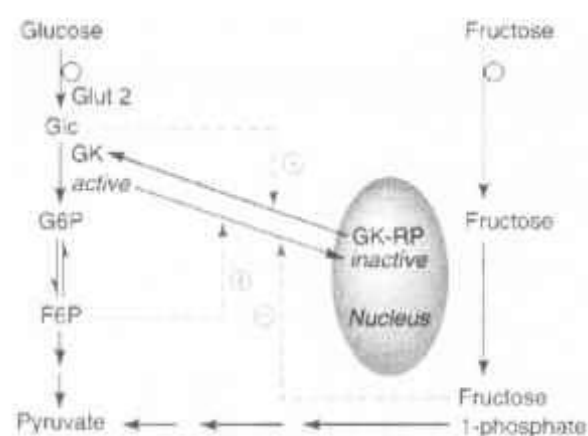
با وجود اینکه بیماران مبتلا به عدم تحمل فروکتوز حساسیت خاصی به فروکتوز دارند، به طور کلی ظرفیت انسان برای متابولیسم این قند محدود می‌باشد. ظرفیت کبد طبیعی در فسفریلاسیون فروکتوز به میزان زیادی فراتر از ظرفیت آن در تجزیه فروکتوز ۱-فسفات می‌باشد. این به معنی آن است که استفاده فروکتوز توسط کبد تحت کنترل ضعیفی قرار دارد و میزان زیاد فروکتوز می‌تواند P_i و ATP کبدی را تخلیه کند. مدت کوتاهی از فروکتوز در بیمارستان به عنوان جایگزین گلوکز در بیمارانی استفاده می‌شد که تغذیه غیرخوراکی داشتند. منطق این جایگزینی این بود که فروکتوز در مقایسه با گلوکز، منبع بهتری برای تولید کالری است، زیرا مصرف آن نسبتاً غیروابسته به وضعیت انسولین بیمار می‌باشد. بزودی مشخص شد که دادن مقادیر زیاد فروکتوز به طریق تغذیه وریدی منجر به آسیب کبدی شدید می‌شود. تلاش‌های مشابهی برای جایگزینی سوربیتول و گزلیتول به جای گلوکز صورت گرفته است، ولی این ترکیبات نیز ATP را تخلیه می‌کنند و همانند فروکتوز نباید برای تغذیه غیرخوراکی مورد استفاده قرار گیرند.

هگزوکیناز II و سرطان

به طریق توموگرافی نشری پوزیترونی (PET) استفاده می‌شود. ۲-داکسی-گلوکز نشاندار با ^{18}F به فرد مشکوک به سرطان داده می‌شود. مقادیر زیاد ^{18}F -۲-داکسی گلوکز ۶-فسفات در سلول‌های سرطانی تجمع می‌یابد که با سرعت بالا گلوکز را متابولیزه می‌کنند. عدم وجود یک گروه هیدروکسیل در موقعیت ۲ قسمت ۲-داکسی گلوکز مانع متابولیسم بیشتر ^{18}F -۲-داکسی گلوکز ۶-فسفات می‌شود.

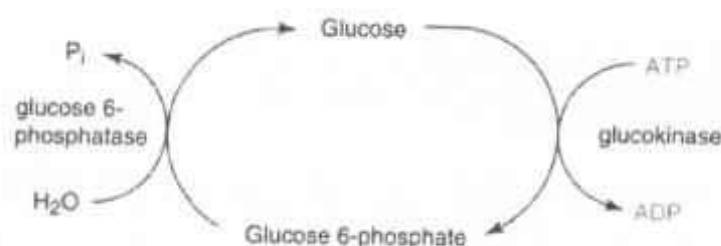
به عنوان یک قاعده، سرطان‌های دارای رشد سریع گلوکز را سریع‌تر از سلول‌های طبیعی متابولیزه می‌کنند که این موضوع حداقل قسمتی به دلیل افزایش بیان هگزوکیناز II است که به سلول‌های سرطانی ظرفیت بیشتر فسفریلاسیون گلوکز را می‌دهد. از همه مهم‌تر، اتصال محکم هگزوکیناز II به غشاء خارجی میتوکندری شرایطی را برای این آنزیم فراهم می‌سازد تا از ATP تولیدی در فرایند فسفریلاسیون اکسیداتیو بهره ببرد. از ظرفیت استثنایی سلول‌های سرطانی در متابولیسم گلوکز برای جستجوی سرطان

متن برای این آنزیم کاربرد ندارد (ص ۵۴۲)، کیتیک آن توسط یک میزان $S_{0.5}$ (غلظت سوسترای مورد نیاز برای تولید نصف سرعت V_{max}) و نه میزان K_m برای گلوکز بیان



شکل ۱۳-۱۵ فعالیت هگزوکینازی تحت تنظیم جابه‌جایی آنزیم بین سیتوپلاسم و هسته قرار دارد. گلوکز از طریق تسریع در جابه‌جایی گلوکوکیناز (GK) به سیتوپلاسم، سبب افزایش فعالیت آن می‌شود. فروکتوز ۶- فسفات با تحریک جابه‌جایی به داخل هسته، GK را کاهش می‌دهد. فروکتوز ۱- فسفات GK را با مهار جابه‌جایی به داخل هسته زیاد می‌کند. اتصال GK به پروتئین تنظیمی (RP) در هسته سبب مهار کامل فعالیت GK می‌شود.

می‌شود. با وجود اینکه گلوکوکیناز حساسیتی به G6P ندارد، ولی به‌طور غیرمستقیم توسط فروکتوز ۶- فسفات تنظیم می‌شود که طی یک مرحله برداشت‌شده و در تعادل با G6P می‌باشد. یک پروتئین مهاری خاص گلوکوکیناز (GK-RP) که در هسته سلول‌های کبدی قرار دارد، مسئول این اثر می‌باشد (شکل ۱۳-۱۵). GK-RP گلوکوکیناز را به صورت یک کمپلکس غیرفعال در داخل هسته پنهان می‌کند. فروکتوز ۶- فسفات اتصال گلوکوکیناز به این پروتئین تنظیمی را تسریع نموده و به موجب آن سبب مهار گلوکوکیناز می‌شود. فروکتوز ۶- فسفات به شکل مؤثری جابه‌جایی گلوکوکیناز از سیتوزول به هسته را تسریع می‌کند تا در این محل به‌طور کامل توسط پروتئین تنظیمی مهار شود. این اثر مهاری فروکتوز ۶- فسفات بر گلوکوکیناز را می‌توان با افزایش قابل توجه در غلظت گلوکز برطرف نمود. گلوکز سبب جدایی گلوکوکیناز از پروتئین تنظیمی می‌شود. این خصوصیات تنظیمی خاص گلوکوکیناز ($S_{0.5}$ بالا برای گلوکز، اثر تعاونی نسبت به غلظت گلوکز و جابه‌جایی از هسته به سیتوزول که توسط گلوکز تحریک می‌شود) در ظرفیت کبد در «بافری نمودن» میزان گلوکز خون نقش دارد. از آنجایی که GLUT2، انتقال‌دهنده گلوکز در سلول‌های کبدی، سریعاً تعادل گلوکز را در عرض غشاء پلاسمایی برقرار می‌کند، غلظت سلولی گلوکز برابر غلظت آن در خون می‌باشد. با توجه به اینکه $S_{0.5}$ گلوکوکیناز برای گلوکز (حدود ۷ mM) بیش از غلظت طبیعی گلوکز در خون (حدود ۵ mM) است و گلوکز جابه‌جایی گلوکوکیناز از هسته را تسریع می‌کند. هر نوع افزایشی در گلوکز خون ورید باب به بیش از حد طبیعی، مشجر به افزایش قابل توجه در میزان فسفریلاسیون گلوکز توسط گلوکوکیناز در کبد می‌شود (اشکال ۱۲-۱۵ و ۱۳-۱۵ را ببینید). به علاوه هر نوع کاهشی در غلظت گلوکز اثر مخالف دارد. لذا کبد تنها زمانی گلوکز را به میزان قابل توجهی مصرف می‌کند که میزان گلوکز خون به میزان زیادی افزایش یابد و وقتی میزان گلوکز خون پایین است، مصرف آن را کاهش می‌دهد. در صورتی که گلوکوکیناز K_m پایین مربوط به سایر هگزوکینازها را می‌داشت، این تری بافری‌کننده بر روی گلوکز خون رخ نمی‌داد و در این حالت در غلظت‌های فیزیولوژیکی گلوکز به‌طور کامل اشباع می‌بود. از طرف دیگر، یک شکل دارای K_m پایین هگزوکیناز یک انتخاب خوب برای بافت‌هایی نظیر مغز می‌باشد که امکان فسفریلاسیون گلوکز را حتی در زمانی فراهم می‌سازد که غلظت گلوکز خون به میزان خطرناکی پایین است. در شرایط داخل سلولی طبیعی، به دلیل محدودیت سرعت حاصل از $S_{0.5}$ بالا و مهار توسط پروتئین تنظیمی، واکنش گلوکوکیناز در حالت تعادل قرار ندارد. عامل دیگر در برابر فعالیت گلوکوکیناز، گلوکز ۶- فسفات می‌باشد که همانند گلوکوکیناز یک K_m بالا (۳ mM) برای گلوکز ۶- فسفات نسبت به غلظت داخل سلولی آن (حدود ۰.۲ mM) دارد. لذا جریان از میان این مرحله تقریباً به‌طور مستقیم متناسب با غلظت داخل سلولی گلوکز ۶- فسفات می‌باشد. همان‌طور که در شکل ۱۴-۱۵ نشان داده شده است. عمل ترکیبی گلوکوکیناز و گلوکز ۶- فسفات یک چرخه بیهوده را به وجود می‌آورند؛ یعنی، جمع



شکل ۱۴-۱۵ فسفریلاسیون و سپس دفسفریلاسیون گلوکز، یک چرخه بهبوده را در سلول‌های پارانیشیمی کبد به وجود می‌آورد.

واکنش‌های آنها، هیدرولیز ATP به ADP و P_i بدون انجام هیچ نوع کاری می‌باشد. وقتی غلظت گلوکز خون حدود ۵ mM است، فعالیت گلوکوکیناز تقریباً به طور دقیق متعادل با فعالیت مخالف گلوکز ۶-فسفاتاز می‌باشد. نتیجه این است که هیچ جریان خالصی در هیچ جهتی وجود ندارد. این چرخش بهبوده سبب هدر رفتن ATP می‌شود ولی، همراه با فرایند گلوکونئوژنز (ص ۸۳۹)، همکاری قابل توجهی در فعالیت «بافری نمودن» کبد بر روی مقادیر خونی گلوکز می‌کند. این چرخش همچنین مکانیسمی را برای جلوگیری از فعالیت گلوکوکیناز در جهت انباشتن تمامی P_i کبد فراهم می‌سازد.

فروکتوز که جزئی از میوجات، عسل، سبزیجات و شربت فروکتوز-بالای ذرت^۱ مورد استفاده در نوشیدنی‌های کربناته معروف است، مصرف کبدی گلوکز را با یک مکانیسم غیرمستقیم تسریع می‌کند. فروکتوز در کبد به فروکتوز ۱-فسفات تبدیل می‌شود (ارتباط بالینی ۳-۱۵) که سبب تسریع در جدایی گلوکوکیناز از پروتئین تنظیمی خود (شکل ۱۳-۱۵) را بیند (و بنابراین جابه‌جایی آن به خارج هسته می‌شود). این عمل که می‌تواند به مهار طبیعی گلوکوکیناز توسط فروکتوز ۶-فسفات اضافه شود، ممکن است عاملی برای اثرات جانبی باشد که گاهی همراه با مصرف زیادی فروکتوز غذایی، برای مثال افزایش مصرف کبدی کربوهیدرات، لیپوژنز و هیپرتری‌آسیل‌گلیسرولمی، مشاهده می‌گردد.

گلوکوکیناز همچنین یک آنزیم قابل‌القاء است. القاء و سرکوب سنتز یک آنزیم فرایندهای آهسته‌ای هستند که معمولاً نیاز به چندین ساعت زمان برای ایجاد تغییرات قابل‌توجه دارند. یک افزایش در میزان گلوکز خون، پیام افزایش در آزادسازی انسولین از سلول‌های β پانکراس را صادر می‌کند که رونویسی را تسریع نموده و سبب افزایش میزان پروتئین آنزیم گلوکوکیناز کبدی می‌شود. لذا فردی که غذای حاوی مقادیر زیاد کربوهیدرات را می‌خورد، در مقایسه با فردی که این نوع غذا را نمی‌خورد، میزان بیشتری گلوکوکیناز دارد. کبدی که در آن گلوکوکیناز القاء شده است، همکاری بیشتری در کاهش میزان گلوکز خون افزایش یافته دارد. در غیاب انسولین، برخلاف میزان گلوکز خون بالا، کبد بیمار مبتلا به دیابت قندی دچار کمبود گلوکوکیناز است که سبب کاهش توانایی کبد در «بافری نمودن» گلوکز خون می‌شود (ارتباط بالینی ۴-۱۵). نقص در ژن کدکننده گلوکوکیناز که سبب تغییر در $S_{0.5}$ و یا V_{max} می‌شود، منجر به دیابت جوانان با شروع در دوران بلوغ^۲ می‌گردد که شکلی از دیابت نوع ۲ است.

1. High-fructose corn syrup

2. Maturity-onset diabetes of the young

دیابت قندی

دیابت قندی یک بیماری مزمن است که با اختلال متابولیسم کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین مشخص می‌شود. دو نوع اصلی مورد شناسایی قرار گرفته‌اند: نوع ۱ (ارتباط بالینی ۸-۲۱ را ببینید) و نوع II (ارتباط بالینی ۶-۲۱ را ببینید).

برای تشخیص بیمارانی که هیپرگلیسمی ناشتا ندارند، می‌توان از آزمایش تحمل گلوکز استفاده کرد. این آزمایش شامل اندازه‌گیری میزان گلوکز خون ناشتا و همچنین به فواصل ۶۰-۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت یا بیشتر بعد از خوردن ۱۰۰ گرم کربوهیدرات می‌باشد. در افراد طبیعی، گلوکز خون ظرف ۲ ساعت بعد از خوردن کربوهیدرات به مقادیر طبیعی برمی‌گردد. در افراد دیابتی، برحسب شدت بیماری، گلوکز خون بیشتر افزایش یافته و برای مدت زمان بیشتری بالا باقی می‌ماند. هرچند، بسیاری از عوامل ممکن است سبب آزمایش تحمل گلوکز غیرطبیعی شوند. بیمار لازم است طی ۳ روز قبل از انجام آزمایش یک رژیم غذایی غنی از کربوهیدرات داشته باشد؛ این رژیم غذایی احتمالاً برای القاء آنزیم‌های مربوط به مسیرهای مصرف‌کننده گلوکز، برای مثال گلوکوکیناز، اسید

چرب ستاز، و استیل-کوآ کربوکسیلاز مورد نیاز است. تقریباً هر نوع عفونتی (حتی سرماخوردگی) و استرس تا حدودی نامشخص، (احتمالاً با اثر بر روی سیستم عصبی سمپاتیک) می‌تواند منجر به ناهنجاری‌های گذرا در آزمایش تحمل گلوکز شود. به دلیل این مشکلات، هیپرگلیسمی ناشتا (بیش از 126 mg/dl) احتمالاً می‌بایست علامت تشخیصی دیابت باشد. برداشت گلوکز توسط بافت‌های حساس به انسولین، یعنی عضله و چربی، در دیابت کاهش می‌یابد. بیمار دیابتی یا دچار کمبود انسولین است و یا دچار مقاومت به انسولین در این بافت‌ها شده است. مقاومت به انسولین منجر به ناهنجاری گیرنده انسولین یا مراحل بعدی می‌شود که اثرات متابولیکی انسولین را وساطت می‌کنند. سلول‌های پارانشیمی کبد نیازی به انسولین برای برداشت گلوکز ندارند. هرچند، در غیاب انسولین، ظرفیت کبد در برداشت گلوکز از خون کاهش می‌یابد. این موضوع تا حدودی به واسطه کاهش فعالیت گلوکوکیناز و کاهش اثر انسولین بر روی آنزیم‌های کلیدی گلیکوزنولیز و مسیر گلیکولیتیک قابل توجیه است.

۶- فسفوفروکتو-۱-کیناز یک آنزیم تنظیمی است

۶- فسفوفروکتو-۱-کیناز یک محل تنظیمی مهم برای گلیکولیز است. این آنزیم اولین مرحله متعهدکننده گلیکولیز را کاتالیز می‌کند، زیرا واکنشی که توسط فسفوفروکتو-۱-کیناز کاتالیز می‌شود، قابل برگشت است و سلول‌ها از گلوکز ۶- فسفات در مسیر پنتوز فسفات و سنتز گلیکوزن استفاده می‌کنند. سیترات، ATP و یون‌های هیدروژن (pH پایین) افکتورهای آلوستریک منفی مهمی هستند، درحالی‌که AMP و فروکتوز ۶،۲- بیس فسفات افکتورهای آلوستریک مثبت مهمی می‌باشند (شکل ۱۱-۱۵ را ببینید). این ترکیبات نیاز به سرعت‌های متفاوت گلیکولیز در پاسخ به تغییراتی در (۱) وضعیت انرژی سلول (ATP و AMP)، (۲) محیط داخلی سلول (یون‌های هیدروژن)، (۳) دسترسی به سوخت‌های جایگزینی نظیر اسیدهای چرب و اجسام کتون (سیترات)، و (۴) نسبت انسولین به گلوکاگون در خون (فروکتوز ۶،۲- بیس فسفات) را علامت می‌دهند.

تنظیم ۶- فسفوفروکتو-۱-کیناز توسط ATP و AMP

اثر پاستور اشاره به مهار مصرف گلوکز و تجمع لاکتات در زمانی دارد که تنفس (مصرف اکسیژن) در سلول‌های بی‌هوازی شروع می‌شود. این موضوع به راحتی براساس ترمودینامیک

قابل درک می‌باشد، زیرا اکسیداسیون کامل گلوکز به CO_2 و H_2O در مقایسه با گلیکولیز هوازی، همراه با تولید مقادیر بسیار بیشتری ATP است.

گلیکولیز: $\text{D-Glucose} + 2 \text{ADP}^{3-} + 2 \text{P}_i^{2-} \rightarrow 2 \text{L-lactate}^- + 2 \text{ATP}^{4-}$

اکسیداسیون کامل: $\text{D-Glucose} + 6 \text{O}_2 + 32 \text{ADP}^{3-} + 32 \text{P}_i^{2-} + 32 \text{H}^+ \rightarrow 6 \text{CO}_2 + 6 \text{H}_2\text{O} + 32 \text{ATP}^{4-}$

سلول‌ها از ATP برای تولید انرژی مورد نیاز فرایندهای کاری استفاده می‌کنند. از آنجایی که در حضور اکسیژن ATP بسیار بیشتری از گلوکز حاصل می‌شود، لازم است برای رفع نیاز به انرژی میزان بسیار کمتری گلوکز مصرف شود. اثر پاستور تا حدودی به دلیل اثر مهار ATP بر روی گلیکولیز در سطح ۶- فسفوفروکتو-۱-کیناز رخ می‌دهد. این موضوع را به راحتی می‌توان توجیه نمود، زیرا ATP مهارکننده ۶- فسفوفروکتو-۱-کیناز است و ATP بسیار بیشتری در حضور اکسیژن نسبت به عدم وجود آن تولید می‌شود. از آنجایی که ۶- فسفوفروکتو-۱-کیناز در غلظت طبیعی ATP داخل سلولی (۲/۵-۶ mM) مهار می‌شود، تغییر نسبتاً کوچک در غلظت ATP که در حضور اکسیژن نسبت به نبود اکسیژن رخ می‌دهد، نمی‌تواند مسئول تغییرات بزرگ در فعالیت ۶- فسفوفروکتو-۱-کیناز باشد. هرچند، تغییرات بسیار بیشتری در AMP رخ می‌دهد که یک افکتور آلوستریک مثبت ۶- فسفوفروکتو-۱-کیناز است (شکل ۱۱-۱۵ را ببینید). غلظت حالت-پایدار AMP در هنگام ارائه اکسیژن به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد که خود سبب کاهش فعالیت ۶- فسفوفروکتو-۱-کیناز و سرکوب گلیکولیز می‌گردد و این به میزان زیادی مسئول ایجاد اثر پاستور است. با افزایش میزان ATP، میزان AMP به طور خودکار سقوط می‌کند، زیرا تحت بیشتر شرایط فیزیولوژیک، مجموع نوکلئوتیدهای آدینی، یعنی $\text{ATP} + \text{ADP} + \text{AMP}$ ، تقریباً ثابت است و میزان ATP همیشه بیش از میزان AMP می‌باشد. به علاوه، نوکلئوتیدهای آدینی در داخل سیتوزول توسط آدنیلات کیناز که واکنش قابل برگشت $2\text{ADP} \rightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$ را کاتالیز می‌کند، در حالت تعادل حفظ می‌گردد. ثابت تعادل (K'_{eq}) این واکنش برابر است با

$$K'_{eq} = \frac{[\text{ATP}][\text{AMP}]}{[\text{ADP}]^2}$$

از آنجایی که این واکنش در هر شرایط داخل سلولی در حالت نزدیک به تعادل عمل می‌کند، غلظت AMP به صورت زیر تعیین می‌شود

$$[\text{AMP}] = \frac{K'_{eq} [\text{ADP}]^2}{[\text{ATP}]}$$

از آنجایی که در داخل سلول $[\text{ATP}] \gg [\text{ADP}] \gg [\text{AMP}]$ است، یک کاهش کوچک در $[\text{ATP}]$ سبب درصد افزایش اساساً بیشتری در $[\text{ADP}]$ می‌شود و چون $[\text{AMP}]$ با

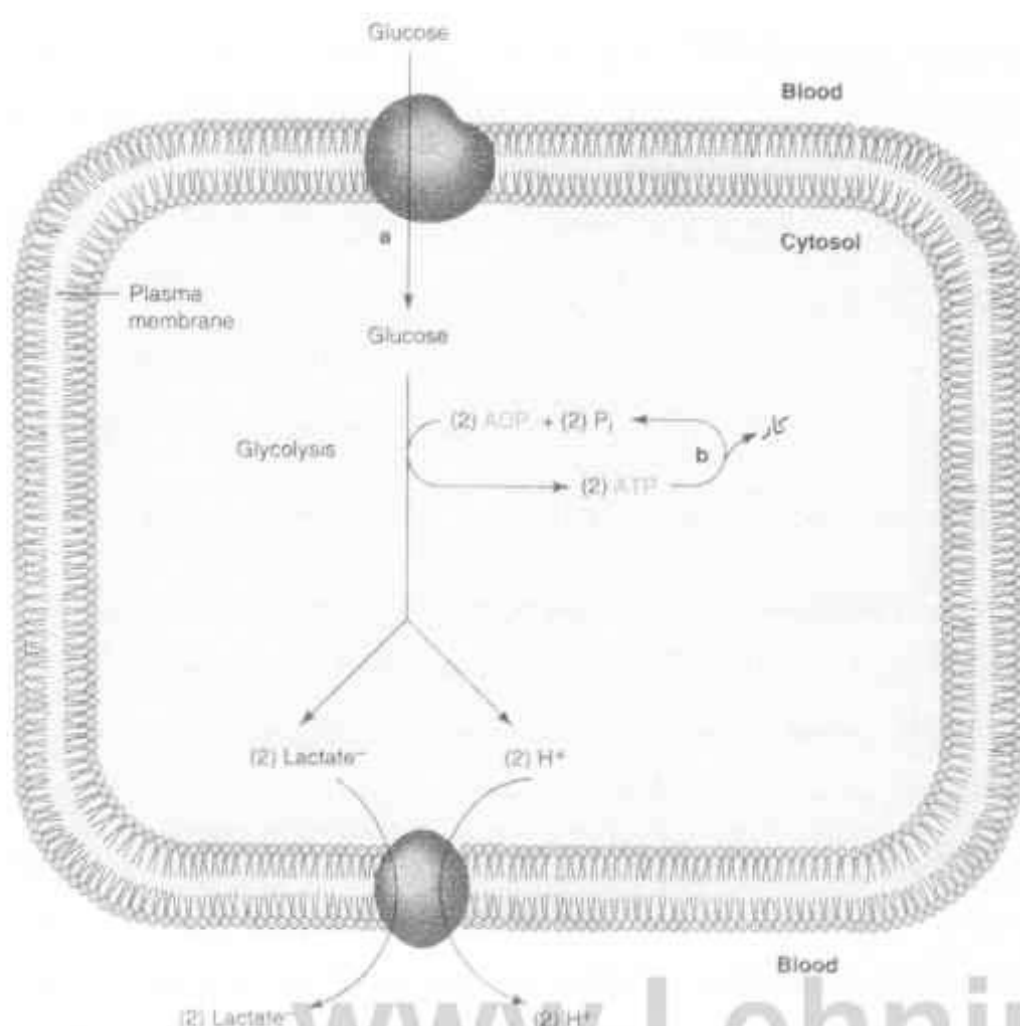
مربع [ADP] ارتباط دارد. درصد افزایش حتی بیشتر در [AMP] حاصل می‌شود. به‌خاطر این ارتباط، یک کاهش کوچک در [ATP] منجر به یک افزایش بیشتر در [AMP] نسبت به درصد کاهش [ATP] می‌شود. به همین دلیل، [AMP] یک پیام فوق‌العاده وضعیت انرژی سلول و یک تنظیم‌کننده آلوستریک فعالیت ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز می‌باشد. [AMP] به طریق دیگری نیز بر روی ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز اثر می‌گذارد. فروکتوز ۶،۱-بیس فسفاتاز یک واکنش غیرقابل برگشت را کاتالیز می‌کند که مخالف با واکنش ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز است.



در بسیاری از سلول‌ها، فروکتوز ۶،۱-بیس فسفاتاز در برابر ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز قرار دارد. این دو با یکدیگر یک چرخه بهبوده («حرارت» $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i$) را کاتالیز می‌کنند و بنابراین قادر به کاهش «تأثیر» یکدیگر هستند. هرچند، AMP فروکتوز ۶،۱-بیس فسفاتاز را مهار می‌کند که مخالف با اثر AMP بر روی ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز می‌باشد. لذا یک کاهش کوچک در [ATP] سبب افزایش زیادی در [AMP] می‌شود که به نوبه خود افزایش زیاد در تبدیل خالص فروکتوز ۶-فسفات به فروکتوز ۶،۱-بیس فسفات را به دلیل اثر آن بر این دو آنزیم، علامت می‌دهد. نتیجه افزایش جریان گلیکولیز از طریق افزایش میزان دسترسی به فروکتوز ۶،۱-بیس فسفات جهت مرحله تجزیه می‌باشد. کاهش در لاکتات که به دلیل اثر پاستور رخ می‌دهد، به راحتی با کاهش جریان گلیکولیز توجیه می‌شود. به علاوه، لاکتات دهیدروژناز رقابت با سیستم‌های شاتل سویسترا را برای NADH و رقابت با کمپلکس پیرووات دهیدروژناز برای پیرووات را از دست می‌دهد.

تنظیم ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز توسط pH سلولی

مهار اکثر آنزیم‌های تنظیمی مهم گلیکولیز توسط لاکتات به عنوان محصول انتهایی گلیکولیز می‌تواند معنی دار باشد. هرچند، یون هیدروژن، به جای لاکتات، ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز را مهار می‌کند (شکل ۱۱-۱۵ را ببینید). همان‌طور که در شکل ۱۵-۱۵ نشان داده شده است، گلیکولیز بی‌هوازی تولید اسید لاکتیک می‌کند و سلول می‌بایست آن را دفع کند و یا دچار عوارض منفی اسیدی شدن شود. این موضوع نشان می‌دهد که چرا گلیکولیز اضافی سبب کاهش pH خون شده و منجر به یک حالت اورژانس پزشکی تحت عنوان اسیدوز لاکتیک می‌گردد (ارتباط بالینی ۵-۱۵). غشاءهای پلاسمایی نوعی هم‌انتقالی برای لاکتات و یون‌های هیدروژن دارند که امکان انتقال اسید لاکتیک به داخل گردش خون را فراهم می‌سازد. این مکانیسم دفاعی مانع از کاهش pH به میزانی می‌شود که بافت‌های تولیدکننده اسید لاکتیک را زیادی اسیدی می‌کند (ارتباط بالینی ۶-۱۵). انتقال اسید لاکتیک به خارج سلول نیاز به جریان خون دارد تا آن را از محل دور کند. وقتی جریان خون کافی نیست،



شکل ۱۵-۱۵ در صورتی که لاکتات حاصل از گلیکولیز به خارج سلول انتقال پیدا نکند، pH داخل سلولی با تجمع اسید لاکتیک داخل سلولی کاهش خواهد یافت (زیرا اسید لاکتیک در pH داخل سلول به لاکتات + H^+ یونیزه می‌شود). pH پایین با مهار فعالیت ۶- فسفوفروکتو- ۱- کیناز سبب مهار تولید بیشتر لاکتات از طریق گلیکولیز می‌شود. (a) انتقال گلوکز به داخل سلول. (b) تمامی فعالیت‌هایی که ATP را به ADP و P_i تجزیه می‌کنند. (c) هم انتقال‌دهنده همسوی لاکتات H^+ (استوکیومتری واقعی به صورت یک لاکتات و یک H^+ به صورت هم انتقالی همسوی).

خوک‌های ترشیده و هیپرترمی بدخیم (OMIM ۱۴۵۶۰۰)

در هیپرترمی بدخیم عوامل مختلفی، به خصوص داروی بیهوشی عمومی هالوتان، سبب افزایش برجسته در درجه حرارت بدن، اسیدوز متابولیکی و تنفسی، هیپرکالمی و سفتی عضله می‌شوند. این ناهنجاری ارثی غالب در حدود ۱ در ۱۵,۰۰۰ کودکان و ۱ در ۵۰,۰۰۰-۱۰۰,۰۰۰ بالغین رخ می‌دهد. مرگ ممکن است در ابتدای بیهوشی یک فرد حساس رخ دهد. شروع طی چند دقیقه بعد از تماس با دارو می‌باشد و هیپرترمی می‌بایست فوراً تشخیص داده شود. قراردادن بیمار در یخ مؤثر است و می‌بایست همراه با معیارهایی برای مقابله با اسیدوز باشد. داروی دانترولین نیز مفید است.

پدیده‌ای مشابه هیپرترمی بدخیم در خوک‌ها رخ می‌دهد که به آن سندروم استرس خوک^۱ گفته می‌شود. این خوک‌ها پاسخ ضعیفی به استرس می‌دهند. این بیماری ژنتیکی معمولاً در هنگام انتقال خوک به فروشگاه مشاهده می‌شود. به دنبال تماس با دانترولین، خوک‌های حساس همان پاسخی را می‌دهند که در مبتلایان به هیپرترمی بدخیم مشاهده

می‌گردد. گوشت خوک‌هایی که در اثر این بیماری مرده‌اند، رنگ پریده، آبکی و با pH بسیار پایین (یعنی، نزدیک به حالت ترشیده) می‌باشد. در پاسخ به هالوتان، عضله اسکلتی افراد مبتلا سفت شده و تولید حرارت و اسید لاکتیک می‌کند. شبکه سارکوپلاسمی یک گیرنده ریانودین غیرطبیعی دارد؛ این گیرنده یک کانال آزادسازی Ca^{2+} است که برای حجت شدن برانگیختن - انقباض مهم است. به دلیل نقص در این پروتئین، داروی بیهوشی سبب آزادسازی نامناسب Ca^{2+} از شبکه سارکوپلاسمی و تحریک کنترل نشده فرایندهای تولید حرارت، شامل ATPase میوزین، گلیکوکولیز، گلیکولیز، و برداشت چرخه‌ای و آزادسازی Ca^{2+} توسط میتوکندری‌ها و شبکه سارکوپلاسمی می‌شود. سلول‌های عضلانی به شکل برگشت‌ناپذیری از تولید حرارت زیادی، اسیدوز لاکتیک و کاهش ATP آسیب می‌بینند.

1. Porcine stress syndrome



اسیدوز لاکتیک

سرشت اصلی لاکتات در بدن، سوختن کامل به CO_2 و H_2O یا تبدیل به گلوکز از طریق فرایند گلوکونئوز می‌باشد. هر دو این فرایندها نیاز به اکسیژن دارند. لذا کاهش دسترسی به اکسیژن سبب افزایش تولید لاکتات و کاهش مصرف آن می‌شود. کاهش مصرف لاکتات همچنین ممکن است در بیماری‌های کبدی، مصرف اتانل و تعدادی از داروها مشاهده گردد. فن‌فورمین^۱ به عنوان دارویی که برای اولین بار در درمان هیپرگلیسمی مربوط به دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار گرفت، سبب القاء اسیدوز لاکتیک به دلیل مهار کمپلکس I زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی می‌شود. کمبود تیامین که در افراد الکلی با تغذیه ضعیف شایع است، به دلیل کاهش فعالیت کمپلکس پیرووات دهیدروژناز سبب اسیدوز لاکتیک می‌شود. تجویز تیامین به بیماران مبتلا به اسیدوز لاکتیک شدید لازم است. معمولاً برای کنترل اسیدوز ناشی از تجمع اسید لاکتیک، بیکربنات تجویز می‌شود. هرچند، کلید درمان موفق، یافتن و حذف علت تولید بیش از حد یا کاهش مصرف اسید لاکتیک می‌باشد و در بیشتر مواقع مستلزم برگرداندن گردش خون اکسیژنه است.

این حالت با افزایش میزان لاکتات خون، معمولاً به بیش از ۵ mM، همراه با کاهش مقادیر pH و بیکربنات خون مشخص می‌شود (ارتباط بالینی ۱-۲ را ببینید). اسیدوز لاکتیک شایع‌ترین حالت اسیدوز متابولیک است و می‌تواند نتیجه تولید بیش از حد لاکتات، کاهش مصرف لاکتات، یا هر دو باشد. در حالت طبیعی، تولید لاکتات با مصرف آن متعادل می‌شود. لذا لاکتات معمولاً با غلظت بیش از ۱۲ mM در خون وجود ندارد. تمامی بافت‌ها می‌توانند طی گلیکولیز بی‌هوازی تولید لاکتات کنند، ولی اکثر بافت‌ها مقادیر زیادی را تولید نمی‌کنند. زیرا به خوبی توسط اکسیژن و میتوکندری مورد حمایت قرار می‌گیرند. هرچند، در زمان اکسیژناسیون ناکافی، تمامی بافت‌ها به صورت افزایش تولید لاکتات پاسخ می‌دهند. کاهش در ATP به دلیل فسفریلاسیون اکسیداتیو کمتر سبب افزایش فعالیت ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز می‌شود. بنابراین، بافت‌ها می‌بایست برای تولید ATP در چنین شرایطی وابسته به گلیکولیز بی‌هوازی و افزایش تولید اسید لاکتیک باشند. فعالیت عضلانی مثال خوبی است که می‌تواند اکسیژن بافتی را تخلیه کند و سبب افزایش تولید اسید لاکتیک شود. هیپوکسی بافتی در تمامی اشکال شوک، طی تشنج، و در بیماری‌های مربوط به نارسایی گردش خون و تنفس مشاهده می‌گردد.

1. Phenformin

برای مثال در قلب طی آنزیم‌زدایی یا در عضله اسکلتی طی فعالیت شدید، یون‌های هیدروژن نمی‌توانند با سرعت کافی از سلول‌ها دور شوند. با این وجود، نیاز به ATP که با افزایش در [AMP] نمایان می‌شود، ممکن است تا حدودی بر مهار ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز توسط یون‌های هیدروژن غلبه کند. آنگاه تجمع بیش از حد یون‌های هیدروژن سبب درد می‌شود که در مورد عضله اسکلتی می‌تواند به راحتی با خاتمه فعالیت برطرف گردد. در قلب، استراحت و یا عوامل دارویی افزایش دهنده جریان خون یا کاهش دهنده نیاز به ATP در داخل سلول‌های عضلانی ممکن است مؤثر باشد (ارتباط بالینی ۷-۱۵).

تنظیم ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز توسط سترات

بسیاری از بافت‌ها استفاده از اسیدهای چرب و اجسام کتونی، به جای گلوکز، را به عنوان سوخت متابولیک ترجیح می‌دهند. اکثر این بافت‌ها قادر به استفاده از گلوکز هستند، ولی اکسیداسیون اسیدهای چرب و اجسام کتونی را ترجیح می‌دهند. این موضوع سبب حفظ گلوکز برای بافت‌هایی نظیر مغز می‌شود که وابستگی مطلق به آن دارند. اکسیداسیون

آنزیم صدری و آنفارکتوس قلبی

درد سینه همراه با ایسکمی میوکارد قابل برگشت را آنزیم صدری گویند. این درد نتیجه عدم تعادل بین درخواست و تأمین جریان خون برای عضله قلب می باشد و در اکثر مواقع در نتیجه تنگی شریان های کرونری به وجود می آید. بیمار در زیر جناغ سینه فشار و درد زیادی را احساس می کند که اغلب به شانه و بازو و یا گاهی به چانه و گردن انتشار می یابد. حملات با فعالیت رخ می دهند، ۱ تا ۱۵ دقیقه طول می کشند و با استراحت یا مرگ پایان می یابند. شریان های کرونری به واسطه آترواسکلروز (یعنی رسوب چربی) مسدود شده یا در حالت نادرتر با اسپاسم تنگ می شوند. در صورتی که ایسکمی آنقدر ادامه یابد که منجر به آسیب (نکروز) شدید عضله قلب شود، آنگاه آنفارکتوس حادث می شود. معمولاً یک لخته خونی در محل باریک شدن تشکیل شده و به طور کامل رگ را مسدود می کند. در آنفارکتوس، مرگ بافتی رخ داده و درد مدت بیشتری طول می کشد و اغلب شدیدتر است.

اغلب برای رهایی از درد، نیتروگلیسرین و سایر نیترات ها تجویز می شوند. این ترکیبات ممکن است به منظور پیشگیری مورد استفاده قرار گیرند تا بیمار بتواند فعالیت هایی را انجام دهد که در غیر این صورت می توانستند منجر به یک حمله شوند. نیتروگلیسرین ممکن است تا حدودی با ایجاد اتساع شریان های کرونری، سبب بهبود تحویل اکسیژن شود و اسید لاکتیک را از محل دور کند. احتمالاً اثر بر روی گردش خون محیطی مهم تر است. تجزیه نیتروگلیسرین سبب تولید اکسید نتریک

(NO) (ص ۶۰۶) می شود که عضله صاف را شل کرده و سبب اتساع عروقی در سرتاسر بدن می شود. این اثر همراه با کاهش فشار شریانی و تجمع خون در وریدها می باشد. نتیجه کاهش برگشت خون به قلب و کاهش حجم خون برای پمپ می باشد که خود نیاز به انرژی را کاهش می دهد. قلب همچنین خود را در برابر فشار کم تخلیه می کند که خود سبب صرفه جویی بیشتر در انرژی می شود. اثر کلی، کاهش نیاز قلب به اکسیژن است که به حدی پایین می آید که برابر با اکسیژن دریافتی از شریان های کرونری بیمار باشد. عوامل مفید دیگر شامل بلوکرهای کانال کلسیم می باشند که متسع کننده های کرونری و مسدودکننده های β -آدرنرژیک هستند. مسدودکننده های β مانع افزایش مصرف اکسیژن توسط میوکارد می شوند که به واسطه تحریک سیستم عصبی سمپاتیک قلب، همانند حالت فعالیت فیزیکی، تحریک شده است.

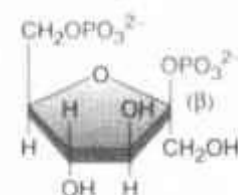
در موارد شدید آنزیم که از طریق دارو قابل کنترل نیست، از جراحی بای پس شریان کرونری استفاده می شود. در این جراحی، وریدهایی از پا برداشت و بین آنورت و شریان های کرونری قرار داده می شوند، طوری که قسمتی که تحت تأثیر آترواسکلروز قرار گرفته است، بای پس شده و منبع خونی بیشتری برای بافت مبتلا فراهم می گردد. با این عمل بیمار می تواند به شکل بهتری از آنزیم رهایی پیدا کند و در برخی موارد به فعالیت های طبیعی زندگی خود بپردازد.

اسیدهای چرب و اجسام کتون سبب افزایش سیترات سیتوزولی می شود که خود سبب مهار ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز می گردد (شکل ۱۱-۱۵ را ببینید) و مصرف گلوکز را پایین می آورد.

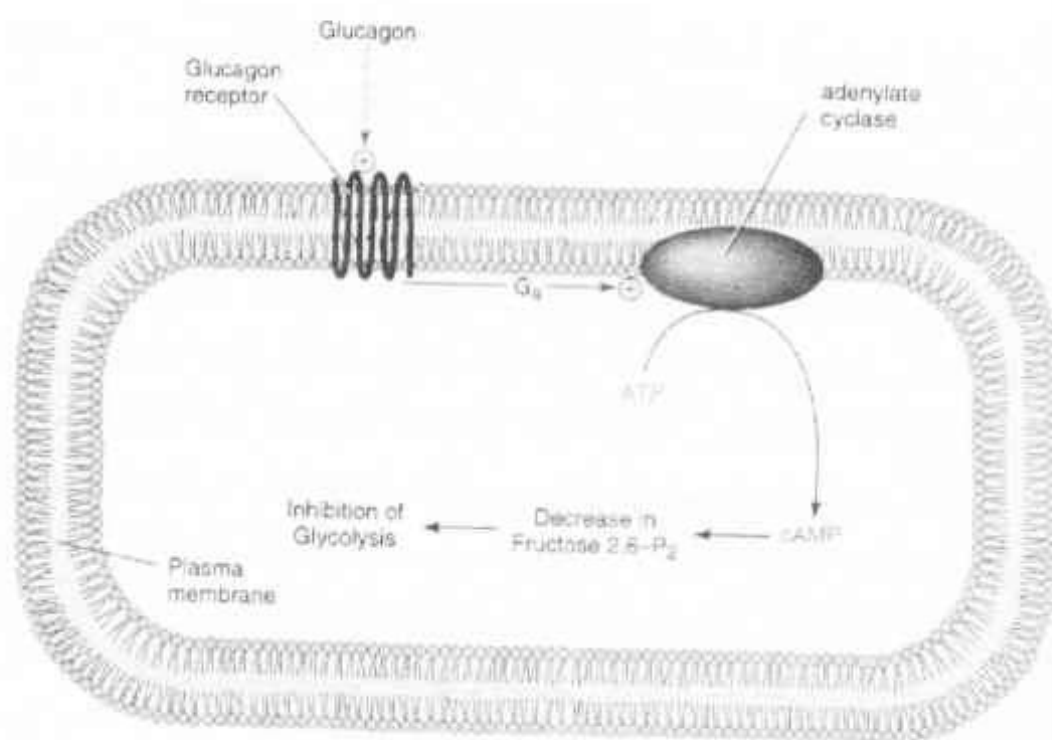
کنترل هورمونی ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز توسط cAMP

و فروکتوز ۶،۲-بیس فسفات

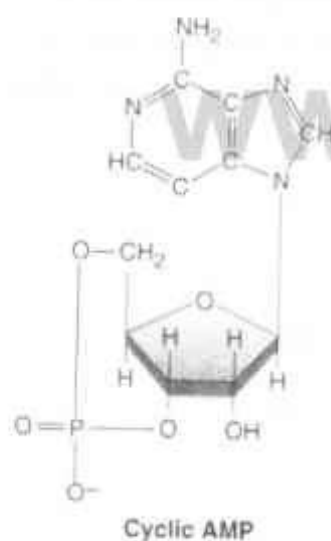
فروکتوز ۶،۲-بیس فسفات (شکل ۱۶-۱۵)، همانند AMP، یک افکتور آلوستریک مثبت برای ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز و یک افکتور آلوستریک منفی برای فروکتوز ۶،۱-بیس فسفاتاز می باشد (شکل ۱۱-۱۵ را ببینید). درحقیقت، بدون وجود این افکتور، گلیکولیز نمی تواند رخ دهد، زیرا ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز فعالیت کافی نخواهد داشت و فروکتوز ۶،۱-بیس فسفاتاز برای تبدیل خالص فروکتوز ۶-فسفات به فروکتوز ۶،۱-بیس فسفات بسیار فعال خواهد بود.



شکل ۱۶-۱۵ ساختمان فروکتوز ۶،۲-بیس فسفات.

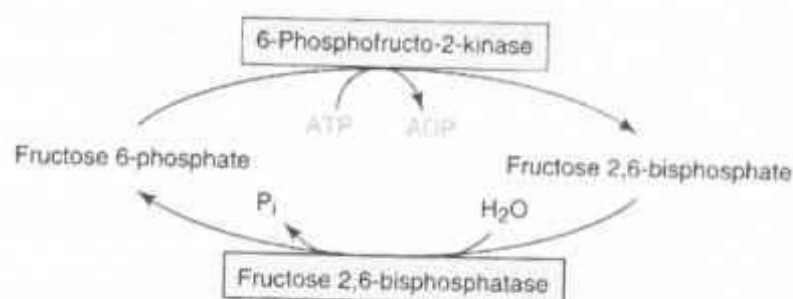


شکل ۱۷-۱۵ مکانیسم مهار گلیکولیز کبدی توسط گلوکاگون. اتصال گلوکاگون به گیرنده غشایی خود از طریق فعالیت یک پروتئین G تحریکی (Gs) یک پروتئین غشایی محیطی، سبب فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز (یک پروتئین غشایی داخلی) می‌شود. سمبل (+) اشاره به فعال‌سازی دارد.



شکل ۱۸-۱۵ ساختمان cAMP.

شکل ۱۷-۱۵ نقش فروکتوز ۶،۲-بیس فسفات را در کنترل هورمونی گلیکولیز کبدی خلاصه کرده است. در این مکانیسم از cAMP (شکل ۱۸-۱۵) به عنوان پیامبر دوم فعالیت هورمونی استفاده می‌شود. گلوکاگون از سلول‌های α پانکراس آزاد شده و از طریق گردش خون به سمت گیرنده‌های گلوکاگون در سطح خارجی غشاء پلاسمایی کبد می‌رود (برای جزئیات بیشتر به ص ۸۳۱ مراجعه کنید). اتصال گلوکاگون به گیرنده خود سبب آغاز تحریک آدنیلات سیکلاز از طریق پیامبر دوم AMP حلقوی می‌شود که خود منجر به کاهش در فروکتوز ۶،۲-بیس فسفات می‌گردد. این موضوع سبب کاهش فعالیت ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز و افزایش فعالیت فروکتوز ۶،۱-بیس فسفاتاز و به موجب آن محدودیت شدید جریان از فروکتوز ۶-فسفات به فروکتوز ۶،۱-بیس فسفات در گلیکولیز می‌شود. فروکتوز ۶،۲-بیس فسفات، به عنوان یک محصول فرعی و نه ترکیب واسطه گلیکولیز، توسط آنزیم ۶-فسفوفروکتو-۲-کیناز از F6P تولید می‌شود (شکل ۱۹-۱۵). بدین ترتیب دو نوع فسفوفروکتوکیناز داریم، یکی (۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز) که تولید ترکیب واسطه (فروکتوز ۶،۱-بیس فسفات) گلیکولیز می‌کند و دیگری (۶-فسفوفروکتو-۲-کیناز) که تولید یک افکتور آلوستریک مثبت (فروکتوز ۶،۲-بیس فسفات) برای آنزیم اول می‌کند.



شکل ۱۹-۱۵ واکنش‌های درگیر در تولید و تجزیه فروکتوز ۶،۲-بیس فسفات.

فروکتوز ۶،۲- بیس فسفاتاز در مقابل ۶- فسفوفروکتو-۲- کیناز قرار دارد که فروکتوز ۶،۲- بیس فسفات را به F6P هیدرولیز می‌کند. هر دو فعالیت کینازی و فسفاتازی تعیین‌کننده غلظت فروکتوز ۶،۲- بیس فسفات در یک پروتئین قرار دارند که یک آنزیم دوکاره تحت عنوان ۶- فسفو-۲- کیناز/فروکتوز ۶،۲- بیس فسفاتاز می‌باشد. در کبد، cAMP از طریق فعال‌سازی فسفاتاز و غیرفعال‌سازی بخش کینازی این آنزیم دوکاره، میزان فروکتوز ۶،۲- بیس فسفات را تنظیم می‌کند. این اثر تنظیمی از طریق فعال‌سازی پروتئین کیناز A انجام می‌شود. پروتئین کیناز A غیرفعال حاوی دو زیرواحد تنظیمی و دو زیرواحد کاتالیتیک است. با اتصال cAMP به زیرواحدهای تنظیمی، تغییرات کونفورماسیونی رخ می‌دهد که زیر-واحد‌های کاتالیتیک را آزاد و فعال می‌سازد. سپس این زیرواحدهای کاتالیتیک فعال شده ریشه‌های سرین موجود در بسیاری از آنزیم‌ها را فسفریله می‌کنند (شکل ۱۵-۲۰).

فسفریلاسیون یک آنزیم را می‌توان به شکل زیر خلاصه نمود



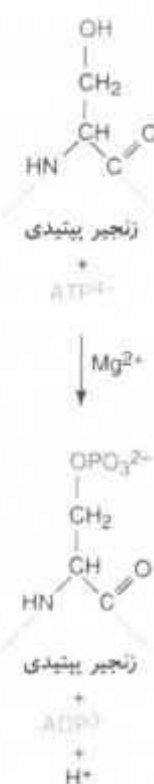
که در آن \square و $\odot - \text{P}$ به ترتیب اشاره به آنزیم‌های دفسفریله و فسفریله دارند. فسفریلاسیون سبب تغییر در کونفورماسیون می‌شود که بر روی جایگاه فعال آنزیم تأثیر می‌گذارد. در اثر فسفریلاسیون، فعالیت برخی آنزیم‌ها افزایش می‌یابد، درحالی‌که فعالیت آنزیم‌های دیگر کاهش پیدا می‌کند. بسیاری از آنزیم‌ها با این نوع تغییر کووالان تنظیم می‌شوند که با برداشت فسفات قابل برگشت است. بدون توجه به اینکه فسفریلاسیون یا دفسفریلاسیون آنزیم را فعال می‌کند، آنزیم فعال را شکل a و آنزیم غیرفعال را شکل b گویند. به علاوه، فعالیت یک پروتئین کیناز همیشه با فعالیت فسفوپروتئین فسفاتازی معکوس می‌شود که واکنش زیر را کاتالیز می‌کند.



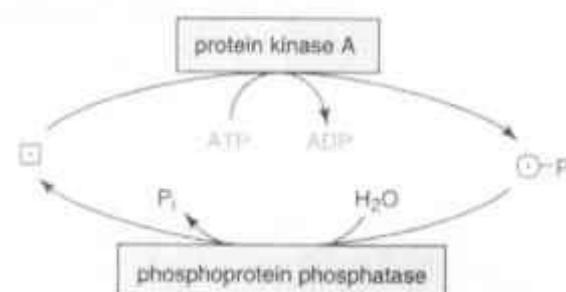
وقتی این دو واکنش در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند، یک سیستم کنترلی حاصل می‌شود (شکل ۱۵-۲۱)، به طوری‌که در آن نسبت آنزیم فسفریله به دفسفریله بستگی به فعالیت نسبی پروتئین کیناز و فسفوپروتئین فسفاتاز دارد که هر دو نیز به شکل ثابتهایی تحت تنظیم قرار دارند.

آنزیم دوکاره ۶- فسفوفروکتو-۲- کیناز/فروکتوز ۶،۲- بیس فسفاتاز به طریق فسفریلاسیون تنظیم می‌شود

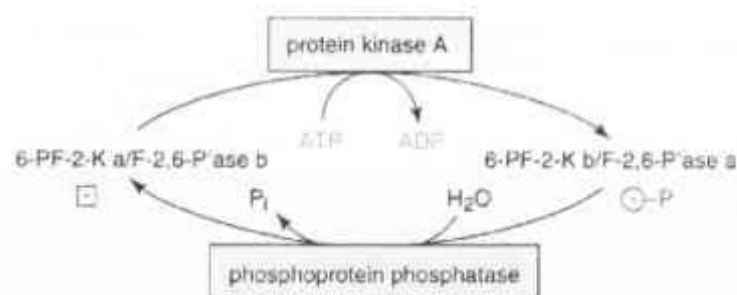
معمولاً آنزیمی که در معرض فسفریلاسیون قرار دارد، در اثر فسفریلاسیون یا فعال و یا غیرفعال می‌شود. ماهیت دوکاره ۶- فسفوفروکتو-۲- کیناز/فروکتوز ۶،۲- بیس فسفاتاز آن را از این نظر بی‌همتا کرده است. تنها با یک فسفریلاسیون، فعالیت کینازی ۶- فسفوفروکتو-۲- کیناز/فروکتوز ۶،۲- بیس فسفاتاز کبدی، این آنزیم غیرفعال و فعالیت فسفاتازی آن



شکل ۱۵-۲۰ آنزیم‌هایی که در معرض تغییر کووالان قرار دارند، معمولاً بر روی ریشه‌های سرین اختصاصی فسفریله می‌شوند. ریشه‌های تیروزین و ترئونین نیز محل‌های مهمی برای تغییر کووالان به طریق فسفریلاسیون هستند.

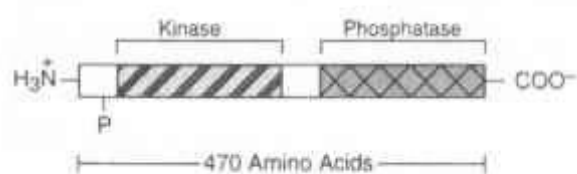


شکل ۱۵-۲۱ مدل عمومی برای تنظیم آنزیم‌ها به طریق فسفریلاسیون- دفسفریلاسیون. سمبل‌های \square و \odot حالتی از آنزیم را نشان می‌دهند که کونفورماسیون و فعالیت متفاوتی دارند و در اثر فسفریلاسیون- دفسفریلاسیون تولید می‌شوند.



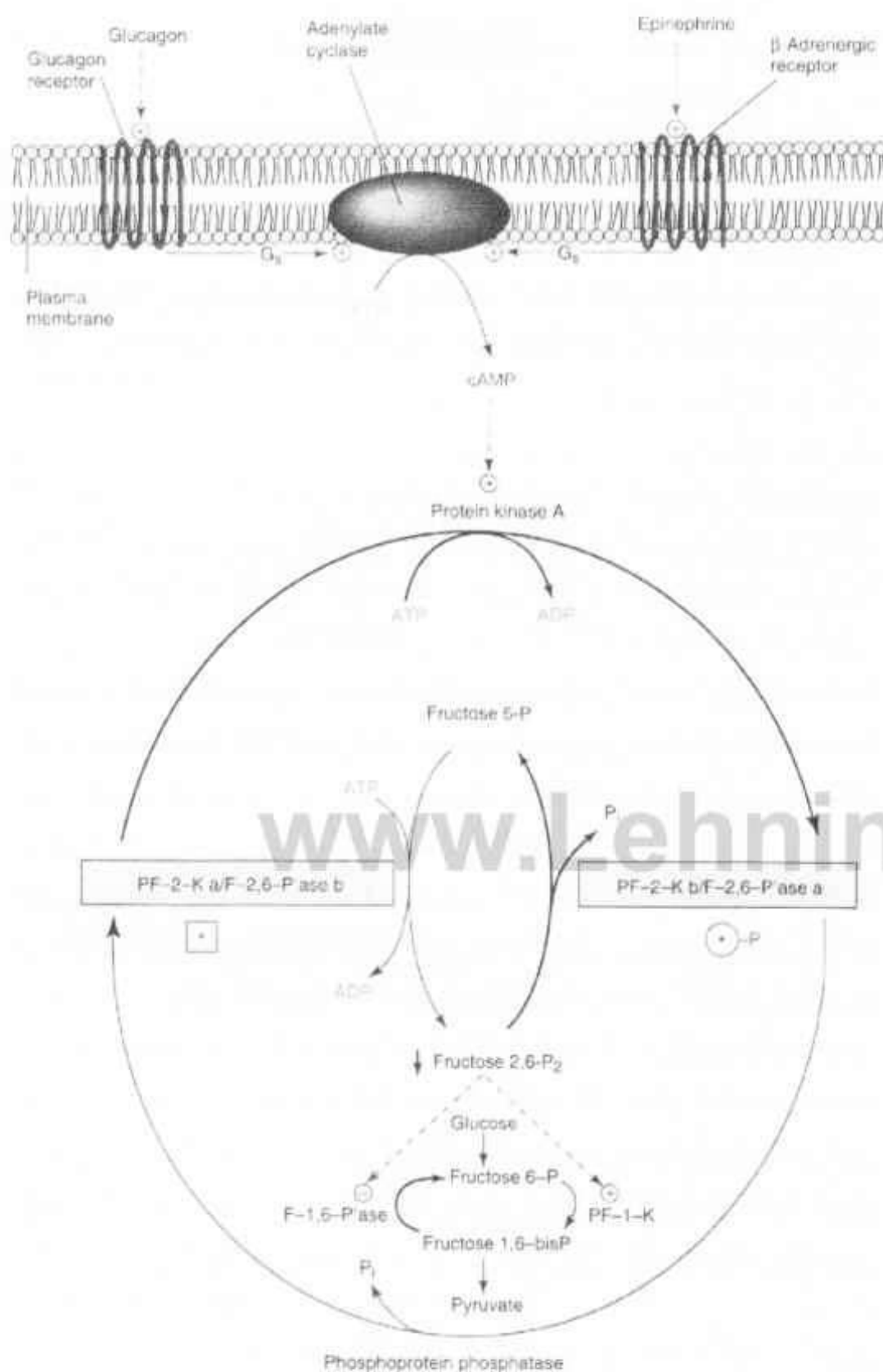
شکل ۲۲-۱۵ مکانیسم تغییر کووالان ۶- فسفوفروکتو-۲- کیناز/ فروکتوز ۶،۲- بیس فسفاتاز. مخفف نام این آنزیم به صورت 6-PF-2-K/F-2,6-Pase است. حروف a و b به ترتیب اشکال فعال و غیرفعال آنزیم را نشان می‌دهند.

فعال می‌شود (شکل ۲۲-۱۵). دفسفریلاسیون اثر عکس دارد. بدین ترتیب یک مکانیسم بسیار حساس برای تنظیم غلظت داخل سلولی فروکتوز ۶،۲- بیس فسفات در داخل سلول‌های کبدی و در پاسخ به تغییرات مقادیر خونی گلوکاگون یا اپی نفرین فراهم می‌گردد (شکل ۲۳-۱۵). افزایش میزان گلوکاگون و اپی نفرین که از طریق گیرنده‌های گلوکاگون و گیرنده‌های β -آدرنرژیک موجود در غشاء پلاسمایی عمل می‌کنند، هر دو سبب افزایش مقادیر داخل سلولی cAMP می‌شوند. بدین ترتیب پروتئین کیناز A فعال شده که با فسفریلاسیون یک ریشه سرین در ۶- فسفوفروکتو-۲- کیناز/ فروکتوز ۶،۲- بیس فسفاتاز (شکل ۲۴-۱۵) منجر به مهار فعالیت کینازی و فعال سازی فعالیت فسفاتازی می‌گردد. کاهش حاصل در فروکتوز ۶،۲- بیس فسفات سبب کاهش فعالیت ۶- فسفوفروکتو-۱- کیناز و افزایش فعالیت فروکتوز ۶،۱- بیس فسفاتاز می‌گردد که گلیکولیز را در سطح تبدیل فروکتوز ۶- فسفات به فروکتوز ۶،۱- بیس فسفات مهار می‌کند. کاهش مقادیر گلوکاگون یا اپی نفرین در خون اثر مخالف دارد. یک فسفوپروتئین فسفاتاز فسفات را از این آنزیم دوکاره برداشت نموده و سبب فعال سازی کیناز و غیرفعال سازی فسفاتاز می‌گردد. فروکتوز ۶،۲- بیس فسفات به میزان بیش از غلظت حالت- پایدار افزایش یافته و سرعت گلیکولیز را زیاد می‌کند. بنابراین، گلوکاگون و اپی نفرین پیام‌های خارج سلولی هستند که مانع مصرف گلوکز توسط کبد می‌شوند، درحالی‌که فروکتوز ۶،۲- بیس فسفات یک پیام داخل سلولی است که سبب تسریع در مصرف گلوکز توسط این بافت می‌شود.



شکل ۲۴-۱۵ دیاگرام شماتیک ساختمان اولیه ایزو- آنزیم کبدی ۶- فسفوفروکتو-۲- کیناز/ فروکتوز ۶،۲- بیس- فسفاتاز. H_3N^+ و COO^- به ترتیب انتهای آمینو و انتهای کربوکسیل را نشان می‌دهند. دومین فعالیت کینازی در نیمه انتهای آمینو و دومین فعالیت فسفاتازی در نیمه انتهای کربوکسیل قرار دارد. حرف P محل (سرین ۳۲) فسفریلاسیون توسط پروتئین کیناز A را نشان می‌دهد.

انسولین از طریق یک آبشار پیام‌رسانی که با فعال سازی فعالیت تیروزین کینازی گیرنده خود آغاز می‌شود (ص ۱۲۰۹)، با عمل گلوکاگون مخالفت می‌کند. انسولین همچنین cAMP فسفودی استراز را فعال می‌سازد (میزان cAMP را کاهش می‌دهد)، پروتئین کیناز A را مهار می‌کند و سبب فعال سازی فسفوپروتئین فسفاتاز می‌شود که همگی آنها با اثرات گلوکاگون و اپی نفرین مخالفت می‌کنند (شکل ۲۵-۱۵). لذا انسولین در جهت تحریک سرعت گلیکولیز عمل می‌کند.

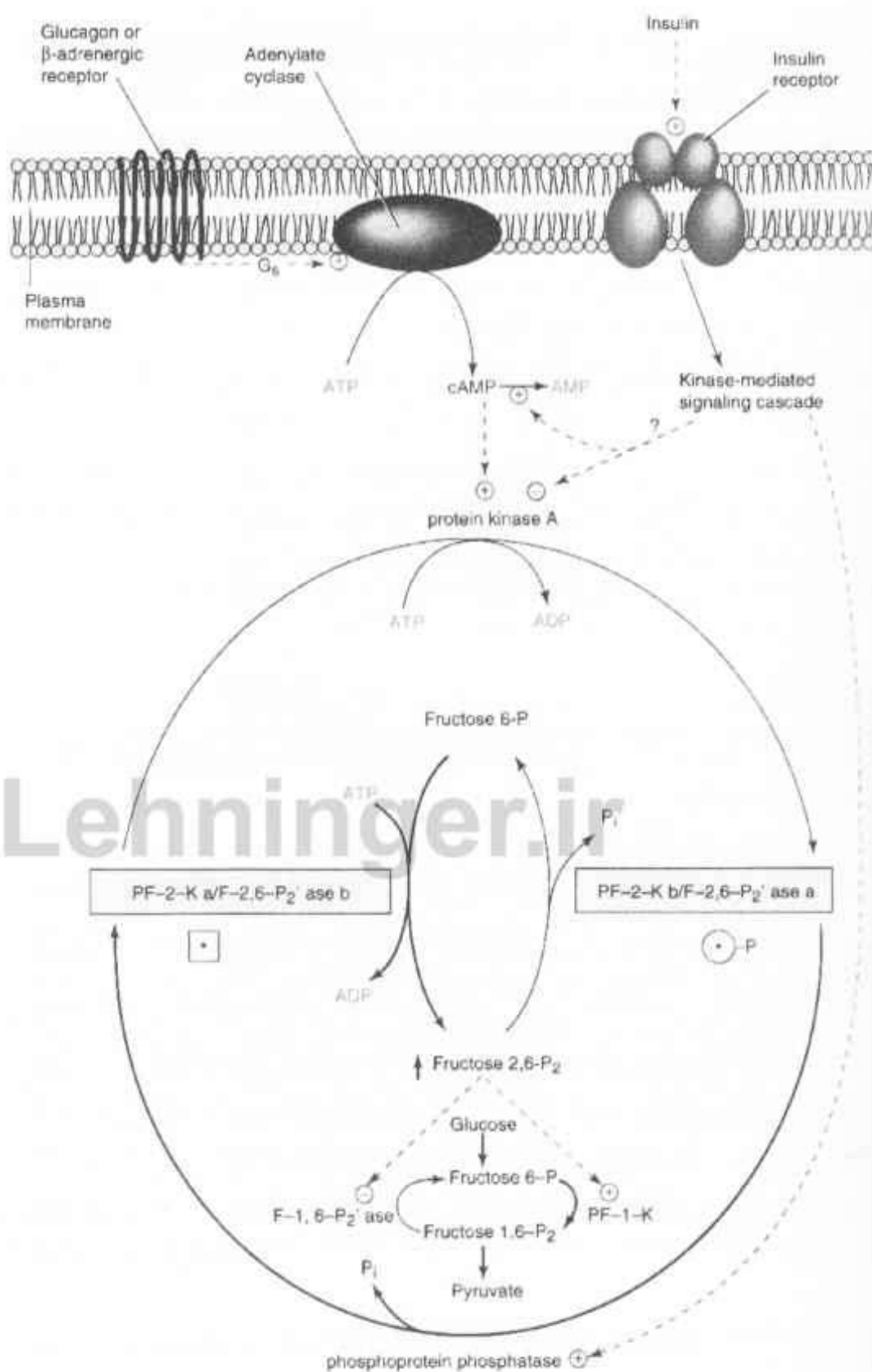


شکل ۲۳-۱۵ مکانیسم مهار گلیکولیز کبدی توسط گلوکاگون و اپی نفرین از طریق کاهش فروکتوز ۶،۲- بیس- فسفات به واسطه cAMP. توضیح شکل ۱۹-۱۵ را ببینید. پیکان های ضخیم واکنش هایی را نشان می دهند که در حضور گلوکاگون فعال هستند. پیکان کوچک قبل از فروکتوز ۶،۲- بیس فسفات، کاهش غلظت آن را نشان می دهد.

قلب حاوی یک ایزوزیم متفاوت از ۶- فسفوفروکتو-

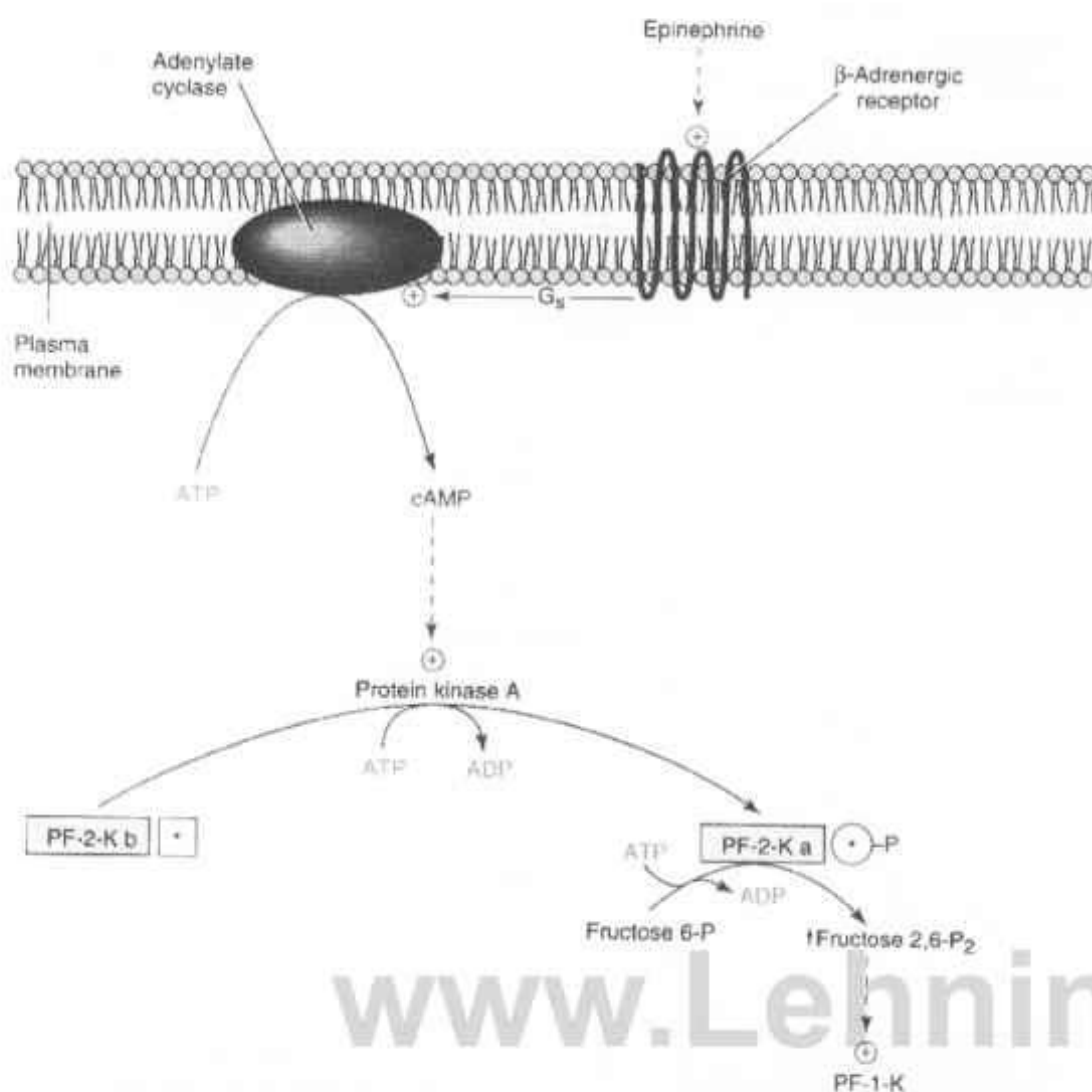
۲- کیناز/ فروکتوز ۶،۲- بیس فسفاتاز است

افزایش مقادیر خونی اپی نفرین اثرات کاملاً متفاوتی بر روی گلیکولیز در قلب و کبد دارد. با وجود اینکه گلیکولیز در کبد مهار می شود تا گلوکز برای استفاده توسط سایر بافت ها



شکل ۲۵-۱۵ مکانیسم افزایش سرعت گلیکولیز کبدی در زمان کاهش غلظت گلوکاگون و اپی نفرین و افزایش انسولین خون. توضیحات مربوط به اشکال ۱۷-۱۵ و ۲۳-۱۵ را ببینید. گیرنده انسولین یک پروتئین غشاء پلاسمایی است. پیکان کوچک قبل از فروکتوز ۶،۲- بیس- فسفات اشاره به افزایش غلظت آن دارد. cAMP توسط cAMP فسفودی استراز به AMP تجزیه می‌شود.

حفظ شود، اپی نفرین گلیکولیز را در قلب تحریک می‌کند تا افزایش نیاز به ATP حاصل از پیام‌رسانی اپی نفرین در جهت افزایش بار کاری را برطرف نماید. همانند کبد، اپی نفرین بر روی قلب از طریق یک گیرنده β - آدرنرژیک موجود در غشاء پلاسمایی اثر می‌کند و سبب تسریع در تولید cAMP می‌شود (شکل ۲۶-۱۵). نتیجه فعال‌سازی پروتئین کیناز A است که در ادامه ۶- فسفوفروکتو- ۲- کیناز/ فروکتوز ۶،۲- بیس فسفاتاز را فسفریله می‌کند.

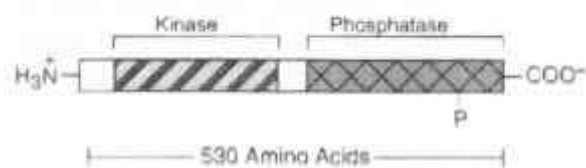


شکل ۱۵-۲۶ مکانیسم تسريع گليکوليز در قلب و در پاسخ به ابي نفرين. توضيحات مربوط به اشکال ۱۵-۱۷ و ۱۵-۲۵ را ببينيد.

هرچند، برخلاف چیزی که در کبد رخ می دهد، فسفریلاسیون این آنزیم دوکاره در قلب سبب افزایش، به جای کاهش، میزان فروکتوز ۶،۲-بیس فسفات می شود. این تغییر به دلیل آن است که ایزوانزیمی از این آنزیم دوکاره که در قلب بیان می شود، متفاوت از ایزوانزیمی است که در کبد بیان می شود. فسفریلاسیون ایزوانزیم قلبی در محلی انجام می شود که فعالیت کینازی را به جای مهار، فعال می کند (شکل ۱۵-۲۷). سپس افزایش غلظت فروکتوز ۶،۲-بیس فسفات سبب افزایش فعالیت ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز و جریان گلیکولیتیک می گردد.

نقش ۶-فسفوفروکتو-۲-کیناز/فروکتوز ۶،۲-بیس فسفاتاز در سرطان

بسیاری از سلول های سرطانی یک ایزوform اختصاصی ۶-فسفوفروکتو-۲-کیناز/فروکتوز ۶،۲-بیس فسفاتاز را کد می کنند که در آن فعالیت ۲-کینازی به میزان زیادی از فعالیت جزء ۲-فسفاتازی فراتر می رود. این موضوع منجر به غلظت حالت پایدار بالای فروکتوز ۶،۲-بیس فسفات می شود که به میزان حداکثر فعالیت ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز را تحریک می کند. این یکی از اجزاء اصلی مکانیسم مسئول سرعت گلیکولیز بالای مشخصه تومورهای دارای رشد سریع می باشد (یک نگاه دقیق تر ۱۵-۴ و ۱۵-۵).



شکل ۱۵-۲۷ دیاگرام شماتیک ساختمان اولیه ایزو-آنزیم قلبی ۶-فسفوفروکتو-۲-کیناز/فروکتوز ۶،۲-بیس-فسفاتاز. توضیح شکل ۱۵-۲۴ را ببینید. حرف P محل (سرین ۴۶۶) فسفریلاسیون توسط پروتئین کیناز A را نشان می دهد.



۶- فسفوفروکتو-۲-کیناز/ فروکتوز-۶،۲-بیس فسفاتاز و سرطان

سرطانی دارای فعالیت کینازی بیشتری نسبت به فعالیت فسفاتازی است. به شکل قابل توجهی، و کاملاً برخلاف کبد، فسفریلاسیون این شکل آنزیم دوکاره توسط پروتئین کیناز فعال‌شونده توسط AMP (AMPK) حتی باعث افزایش بیشتر فعالیت کینازی نسبت به فعالیت فسفاتازی می‌شود. در نتیجه، افزایش در AMP که در پاسخ به هیپوکسی رخ می‌دهد، AMPK را فعال می‌کند که خود فعالیت ۲-کینازی آنزیم دوکاره را فعال می‌کند که منجر به افزایش تولید فروکتوز-۶،۲-بیس فسفات می‌شود که خود با فعال‌سازی ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز سبب افزایش سرعت گلیکولیز و در نتیجه تولید ATP می‌شود که نیاز سلول‌های سرطانی در شرایط هیپوکسی را برطرف می‌کند.

تومورهای مهاجم اغلب سریع‌تر از تشکیل عروق خونی جدید از عروق خونی موجود رشد می‌کنند. این موضوع می‌تواند سبب تولید سلول‌هایی در داخل تومورها شود که تشنه اکسیژن هستند و این سلول‌ها می‌توانند به دلیل عدم تولید ATP می‌میرند که در حالت طبیعی به طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو تولید می‌شود. هرچند، سلول‌های سرطانی یک قابلیت موزیانه برای بقا در شرایط هیپوکسی دارند که به دلیل ظرفیت استثنایی آنها در تولید ATP در مسیر گلیکولیتیک می‌باشد. بیان شکلی از ۶-فسفوفروکتو-۲-کیناز/ فروکتوز-۶،۲-بیس فسفاتاز که توسط هیپوکسی قابل القاء است. یکی از دلایل اصلی فعالیت گلیکولیتیک غیرمعمول سلول‌های سرطانی می‌باشد. همانند کبد، این آنزیم دوکاره غیرفسفریله در سلول‌های



TIGAR و سرطان

۶،۲-بیس فسفات دادر. القاء TIGAR توسط p53 سبب کاهش فروکتوز ۶،۲-بیس فسفات می‌شود که فعالیت ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز را کاهش می‌دهد که به نوبه خود سبب کاهش جریان از طریق مسیر گلیکولیتیک می‌گردد. از آنجایی که گلیکولیز برای بقا و رشد سلول‌های سرطانی لازم است (یک نگاه دقیق‌تر ۴-۱۵ را ببینید)، تنظیم-افزایشی TIGAR توسط p53 سبب کاهش احتمال تولید تومور می‌شود. ازدست‌رفتن این مکانیسم تنظیمی در نتیجه جهش در ژن TP53 در سرطان شایع می‌باشد.

TIGAR مخففی برای تنظیم‌کننده گلیکولیز و آپوپتوز القاء‌شونده توسط TP53 (پروتئین تومور ۵۳) است. همان‌طور که از نام آن مشخص می‌باشد، TIGAR گلیکولیز و آپوپتوز را تنظیم نموده و با فعال‌سازی ژن TP53 القاء می‌شود. ژن p53 پروتئین تومور فرونشاندنده-تومور p53 را کد می‌کند که یک فاکتور رونویسی است؛ این فاکتور رونویسی بیان چندین پروتئین، شامل TIGAR را تنظیم می‌کند که خود مانع ایجاد سرطان می‌شود. از نظر ساختمانی، TIGAR با دومین بیس فسفاتازی آنزیم دوکاره ۶-فسفوفروکتو-۲-کیناز/ فروکتوز-۶،۲-بیس فسفاتاز ارتباط دارد. این پروتئین فاقد فعالیت کینازی است، ولی فعالیت فسفاتازی برای فروکتوز

1. TP53 (tumor protein 53)-induced glycolysis and apoptosis regulator

پیرووات کیناز نیز آنزیم تنظیمی گلیکولیز است

پیرووات کیناز (ارتباط بالینی ۸-۱۵) به میزان قابل توجهی توسط غلظت‌های فیزیولوژیکی ATP مهار می‌شود (شکل ۱۱-۱۵ را ببینید)، طوری که فعالیت بالقوه آن احتمالاً هرگز به‌طور کامل در شرایط فیزیولوژیک درک نخواهد شد. ایزوآنزیم کبدی به میزان زیادی توسط فروکتوز ۶،۱-بیس فسفات (FBP) فعال می‌شود و به موجب آن تنظیم پیرووات کیناز را با تنظیم ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز مرتبط می‌سازد. لذا در صورتی که شرایط در جهت افزایش جریان از طریق ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز باشد، میزان FBP افزایش یافته و

کمبود پیرووات کیناز و کم خونی همولیتیک (OMIM ۲۶۶۲۰۰)

گلبول‌های قرمز بالغ وابستگی مطلق به فعالیت گلیکولیتیک برای تولید ATP دارند. ATP برای پمپ یون‌ها، به خصوص ATPase انتقال‌دهنده Na^+ و K^+ ، لازم است که شکل دیسکی مقعرالطرفین آنها را حفظ می‌کند که به عبور آنها از مویرگ‌ها در هنگام تحویل اکسیژن به بافت‌ها کمک می‌کند. بدون ATP، سلول‌ها متورم و لیز می‌شوند. کم‌خونی ناشی از تخریب بیش از حد گلبول قرمز را کم‌خونی همولیتیک گویند. کمبود پیرووات کیناز نادر است، ولی معمول‌ترین نقص ژنتیکی گلیکولیز می‌باشد که منجر به کم‌خونی همولیتیک می‌شود. اکثر بیماران ۵٪ تا ۲۵٪ میزان پیرووات کیناز اریتروسیتی طبیعی را دارند و جریان گلیکولیز شدیداً محدود است که منجر به کاهش قابل توجه غلظت ATP می‌شود. ترکیبات واسطه گلیکولیز قبل از مرحله پیرووات کیناز تجمع می‌یابند، درحالی‌که

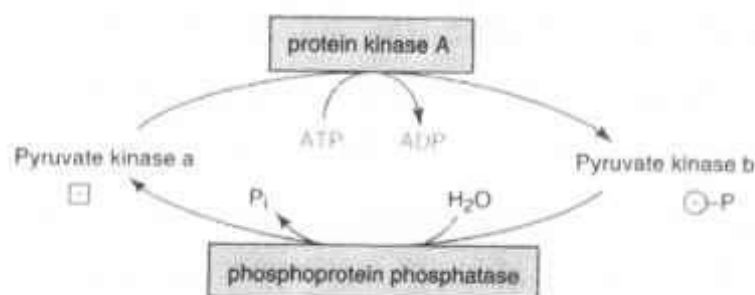
غلظت‌های مربوط به پیرووات و لاکتات کاهش پیدا می‌کنند. میزان ۳،۲-بیس فسفوگلیسرات افزایش می‌یابد. در نتیجه، کم‌خونی در برخی بیماران بهتر از حالتی تحمل می‌شود که می‌توان از کاهش تمایل هموگلوبین به اکسیژن به دلیل افزایش ۳،۲-بیس فسفوگلیسرات انتظار داشت. میزان ATP موجود در رتیکولوسیت‌های بیماران طبیعی است. هرچند در کمبود پیرووات کیناز، این گلبول‌های قرمز نابالغ میتوکندری‌هایی دارند که به طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو تولید ATP می‌کنند. بلوغ رتیکولوسیت‌ها به گلبول‌های قرمز منجر به ازدست رفتن میتوکندری‌ها و وابستگی کامل به گلیکولیز برای تولید ATP می‌شود. لذا این سلول‌های بالغ سریعاً از گردش خون برداشت می‌شوند. کم‌خونی به این دلیل ایجاد می‌شود که این سلول‌ها نمی‌توانند با سرعت کافی با خونسازی جایگزین شوند.

به عنوان یک فعال‌کننده جلونوردی پیرووات کیناز عمل می‌کند. آنزیم کبدی همچنین به طریق تغییر کووالان توسط پروتئین کیناز A فعال می‌شود، به طوری‌که در حالت فسفریله فعال و در حالت فسفریله غیرفعال می‌شود (شکل ۲۸-۱۵). مهار هم‌زمان گلیکولیز و تحریک گلوکونئوز کبدی توسط گلوکاگون را می‌توان تا حدودی براساس مهار پیرووات کیناز از طریق فعال‌سازی پروتئین کیناز A توسط cAMP توجیه نمود. این موضوع به طور کامل در قسمت ۵-۱۵ در بحث گلوکونئوز مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

پیرووات کیناز، همانند گلوکوکیناز، در کبد توسط مصرف بالای کربوهیدرات و میزان بالای انسولین تحریک می‌شود. این یکی از دلایلی است که چرا افراد خوب-تغذیه شده ظرفیت بسیار بیشتری برای استفاده از کربوهیدرات، نسبت به افراد ناشتا یا یک فرد دیابتی، دارند (ارتباط بالینی ۴-۱۵).

نقش پیرووات کیناز در سرطان

سلول‌های سرطانی یک ایزوform خاص پیرووات کیناز، تحت عنوان PKM2، را بیان می‌کنند که یک واریانت اسپلایسینگ شکل عضلانی پیرووات کیناز (PKM1) است. PKM2



شکل ۲۸-۱۵ گلوکاگون از طریق cAMP سبب فسفریلاسیون و غیرفعال‌سازی پیرووات کیناز کبدی می‌شود.

یک نگاه دقیق‌تر ۶-۱۵

پیروات کیناز M2 و سرطان

تمامی سلول‌های سرطانی PKM2 را بیان می‌کنند که یک ایزوform پیروات کیناز موجود در رویان است، ولی در بافت‌های طبیعی بالغین وجود ندارد. بنا به دلایلی که شناخته شده نیستند، ظرفیت استثنایی سلول‌های سرطانی برای گلیکولیز هوازی وابسته به این ایزوform پیروات کیناز است. گلیکولیز هوازی توسط سلول‌های سرطانی که توسط اوتو واریگ^۱، برنده جایزه نوبل فیزیولوژی و پزشکی در سال ۱۹۳۱، کشف شد، اشاره به سرعت غیرمعمول زیاد گلیکولیز و تولید بیش از حد لاکتات در حضور اکسیژن دارد. سلول‌های غیرسرطانی، در حضور اکسیژن، ATP بیشتری را از هر مولکول گلوکز استخراج می‌کنند و به همین دلیل گلوکز کمتری را مصرف و لاکتات کمی را تولید می‌کنند و یا اصلاً لاکتات تولید نمی‌کنند. این موضوع به دلیل هماهنگی شدید گلیکولیز با سرعت چرخه TCA و فسفریلاسیون اکسیداتیو در سلول‌های طبیعی است. در سلول‌های سرطانی، گلیکولیز از ظرفیت اکسیداسیون کامل گلوکز فراتر می‌رود که نتیجه آن افزایش تولید اسید لاکتیک، برخلاف وجود اکسیژن، می‌باشد. واریگ معتقد بود علت اصلی سرطان، جایگزینی تنفس توسط تخمیر می‌باشد. تحقیقات بعدی نشان داده‌اند که این موضوع درست نیست. سرطان در نتیجه جهش‌هایی حاصل می‌شود که پروتئو-اونکوژن‌ها را فعال و ژن‌های فرونشاننده تومور را مهار می‌کنند. با این وجود، تغییر بیان ژن‌های کدکننده PKM2 و سایر آنزیم‌هایی که ظرفیت گلیکولیز را افزایش می‌دهند، مزیتی را برای بقا و رشد سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های غیرسرطانی به وجود می‌آورد.

1. Otto Warburg

برای رشد سریع سلول‌های توموری مورد نیاز است. با وجود اینکه PKM1 و PKM2 ارتباط نزدیکی با یکدیگر دارند، PKM1 جایگزین PKM2 در سلول‌های سرطانی نمی‌شود. دلیل اینکه چرا تومورها به این ایزوform اختصاصی پیروات کیناز نیاز دارند، عرصه فعالی در تحقیقات می‌باشد (یک نگاه دقیق‌تر ۶-۱۵).

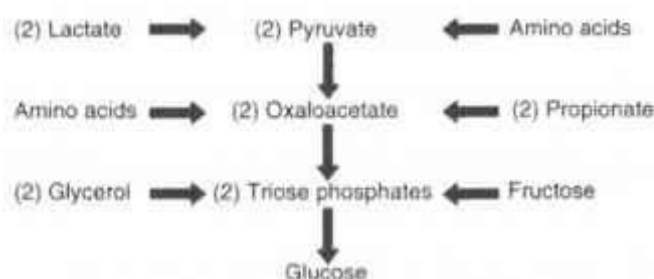
۵-۱۵ • گلوکونئوژنز

سنتز گلوکز برای بقا مورد نیاز است

سنتز خالص گلوکز از سوبستراهای غیرکربوهیدراتی را گلوکونئوژنز گویند. اسیدهای آمینه مختلفی نظیر لاکتات، پیروات، پروپیونات و گلیسرول، منابع کربن این مسیر هستند (شکل ۲۹-۱۵). گلوکز همچنین از فروکتوز قابل تولید است. گلیکونئولیز، یعنی تولید گلوکز یا گلوکز ۶-فسفات از گلیکوژن را می‌بایست از گلوکونئوژنز تمایز داد. گلیکونئولیز اشاره به تجزیه گلیکوژن به گلوکز دارد و بنابراین ارتباطی با سنتز از ابتدا گلوکز ندارد. گلوکونئوژنز برای بقا انسان و سایر حیوانات ضروری است. لذا مقادیر گلوکز خون می‌بایست برای حمایت از متابولیسم بافت‌هایی که از گلوکز به عنوان سوبسترای اولیه خود استفاده می‌کنند، حفظ گردد (ارتباط بالینی ۹-۱۵). این بافت‌ها شامل مغز، گلبول‌های قرمز خون، مدولای کلیه، عدسی، قرنیه و بیضه می‌باشند. گلوکونئوژنز این امکان را فراهم می‌سازد که بتوان مقادیر گلوکز خون را تا مدت‌ها بعد از جذب و اکسیداسیون کامل گلوکز غذایی و مصرف کامل گلوکز ذخیره شده به صورت گلیکوژن، حفظ نمود.

چرخه‌های کُری و آلانین

گلوکونئوژنز در دو چرخه نقش دارد که اهمیت اساسی در حفظ مقادیر گلوکز خون دارند. چرخه کُری (یا چرخه گلوکز-لاکتات) و چرخه آلانین (یا چرخه گلوکز-آلانین) (شکل ۳۰-۱۵) وابسته به گلوکونئوژنز در کبد و به دنبال آن تحویل گلوکز و مصرف آن در بافت محیطی است. هر دو چرخه منبع پیوسته‌ای از گلوکز را برای بافت‌هایی فراهم می‌سازند که به عنوان منبع اصلی انرژی نیاز به آن دارند. برای شرکت در این چرخه‌ها، بافت‌های محیطی می‌بایست آلانین یا لاکتات را به عنوان محصول انتهایی متابولیسم گلوکز تولید

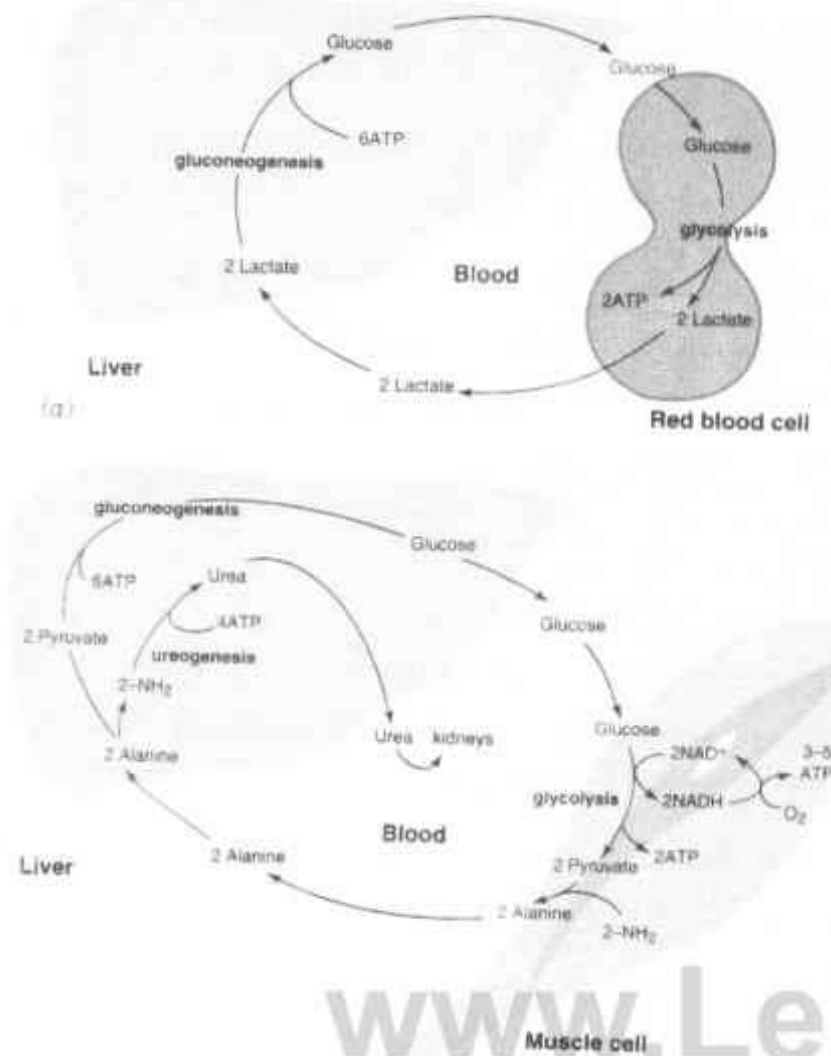


شکل ۲۹-۱۵ خلاصه مسیرهای گلوکونئوژنز که پیش‌سازهای سوبسترای اصلی این فرایند را نشان می‌دهند.

هیپوگلیسمی و اطفال نارس

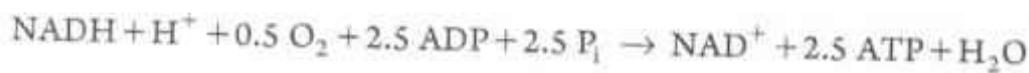
در مقایسه با نوزادان دوره-کامل با سن بارداری مناسب، نوزادان نارس و کوچک از نظر سن بارداری، حساسیت بیشتری به هیپوگلیسمی دارند. به طور کلی، کودکان همچنین حساسیت بیشتری نسبت به بالغین دارند، زیرا نسبت مغز به وزن بدن آنها بیشتر است و مغز مقادیر بیشتری گلوکز را نسبت به بقیه بدن مصرف می‌کند. اطفال نوزاد ظرفیت محدودی برای کتوژنز دارند که به شکل آشکاری به دلیل نمو ضعیف انتقال اسیدهای چرب زنجیر بلند به داخل میتوکندری‌ها می‌باشد. از آنجایی که استفاده از اجسام کتون توسط مغز مستقیماً متناسب با غلظت اجسام کتون در گردش خون است، نوزاد نمی‌تواند با استفاده از اجسام کتون، به میزان زیادی از گلوکز صرف‌نظر کند. لذا مغز نوزاد تقریباً همیشه وابسته به گلوکز دریافتی از کبد طی گلیکونئولیز و گلوکونئوژنز می‌باشد.

ظرفیت ستر کبدی گلوکز از لاکتات و آلانین نیز در نوزادان محدود است، زیرا آنزیم محدودکننده سرعت فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز طی چند ساعت ابتدایی بعد از تولد به مقادیر بسیار کمی وجود دارد. القاء این آنزیم به میزان مورد نیاز برای جلوگیری از هیپوگلیسمی در هنگام استرس ناشتایی، نیاز به چند ساعت زمان دارد. نوزادان نارس و کوچک از نظر سن بارداری، همچنین ذخایر کمتر گلیکوژن کبدی را دارند. در هنگام ناشتایی، ذخایر گلیکوژن نوزادان سریع‌تر تخلیه می‌شود، لذا این نوزادان در مقایسه با نوزادان طبیعی، وابستگی بیشتری به گلوکونئوژنز دارند.

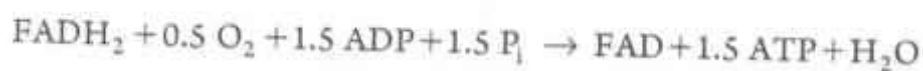


شکل ۳۰-۱۵ ارتباط بین گلوکونئوژنز در کبد و گلیکولیز در بقیه بدن. (a) چرخه گری. (b) چرخه آلانین.

کنند. یک تفاوت اساسی بین این چرخه‌ها این است که NADH تولیدی به طریق گلیکولیز در چرخه آلانین صرف احیاء پیرووات به لاکتات نمی‌شود؛ در صورتی که این عمل انجام شود، پیرووات برای تبدیل به آلانین از طریق ترانس آمیناسیون با گلوتامات در دسترس قرار نخواهد داشت. در بافت‌هایی که میتوکندری دارند، اکی‌والان‌های احیاءکننده NADH توسط شاتل ملات-آسپاراتات یا شاتل گلیسرول-فسفات برای ستر ATP به طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو به داخل میتوکندری‌ها انتقال داده می‌شود.

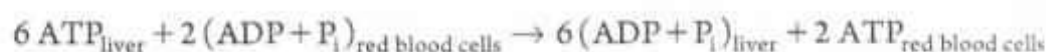


یا

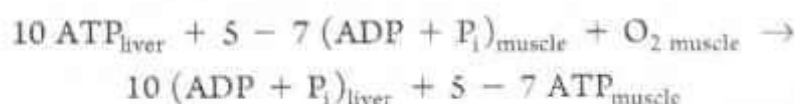


نتیجه قابلیت تولید پنج تا هفت مولکول ATP به ازاء هر مولکول گلوکز در بافت‌های محیطی است که در چرخه آلانین شرکت می‌کنند. در چرخه گری (شکل ۳۰-۱۵)، تنها

دو مولکول ATP به ازاء هر مولکول گلوکز تولید می‌شود.



در کبد برای سنتز گلوکز نیاز به شش مولکول ATP می‌باشد. چرخه آلانین (شکل ۳۰-۱۵) انرژی را از کبد به بافت‌های محیطی انتقال می‌دهد و به دلیل تولید پنج تا هفت مولکول ATP به ازاء هر مولکول گلوکز، از نظر انرژی کارآمدتر می‌باشد. هرچند، چرخه آلانین نیتروژن آمینو را در اختیار کبد قرار می‌دهد که می‌بایست به صورت اوره دفع گردد (ص ۱۶۰). برای این منظور نیاز به چهار مولکول ATP برای هر مولکول اوره تولیدی است و میزان ATP مورد نیاز را تا ۱۰ مولکول به ازاء هر مولکول گلوکز در طی چرخه آلانین افزایش می‌دهد.



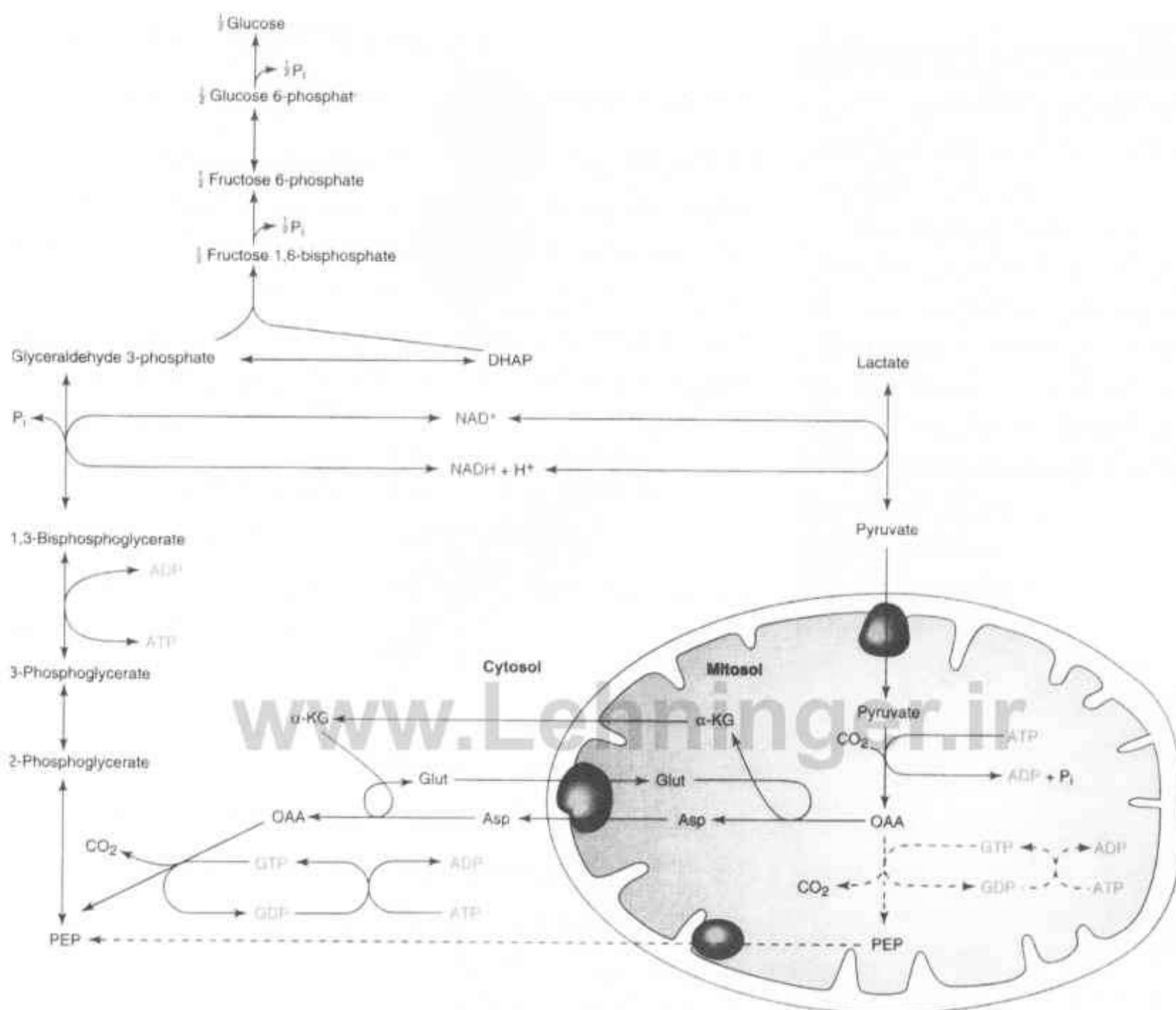
این موضوع به همراه نیاز به اکسیژن و میتوکندری در بافت محیطی، سبب تمایز چرخه آلانین از چرخه کُری می‌شود.

سنتز گلوکز از لاکتات
www.Lehninger.ir
گلوکونئوز از لاکتات یک فرایند نیازمند ATP است.



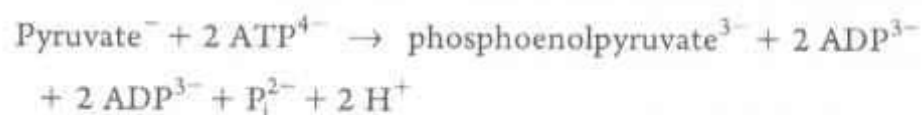
بسیاری از آنزیم‌های گلیکولیز در گلوکونئوز از لاکتات مورد استفاده قرار می‌گیرند. هرچند، واکنش‌های مختلفی برای این فرایند مورد نیاز می‌باشند، زیرا گلیکولیز تولید دو مولکول ATP می‌کند. درحالی‌که گلوکونئوز نیاز به شش مولکول ATP به ازاء هر مولکول گلوکز دارد و سه مرحله گلیکولیز، شامل واکنش‌هایی که توسط گلوکوکیناز، ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز، و پیرووات کیناز کاتالیز می‌شوند، غیرقابل برگشت هستند.

اولین مرحله در گلوکونئوز لاکتات، تبدیل لاکتات به پیرووات توسط لاکتات دهیدروژناز می‌باشد (شکل ۳۱-۱۵). NADH تولیدی برای مرحله بعدی مسیر لازم است. پیرووات نمی‌تواند توسط پیرووات کیناز به فسفوانول پیرووات (PEP) تبدیل شود، زیرا این واکنش تحت شرایط داخل سلولی غیرقابل برگشت است. پیرووات از طریق جفت شدن واکنش‌هایی به PEP تبدیل می‌شود که توسط پیرووات کربوکسیلاز نیازمند ATP و PEP کربوکسی کیناز نیازمند GTP کاتالیز می‌گردند (شکل ۳۲-۱۵). GTP به واسطه فعالیت توکلنوزید دی فسفات کیناز ($\text{GDP} + \text{ATP} \rightarrow \text{GTP} + \text{ADP}$) معادل ATP می‌شود. CO_2 تولیدی توسط PEP کربوکسی کیناز و HCO_3^- مورد نیاز پیرووات کربوکسیلاز از طریق واکنش کربنیک انیدراز $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ بایکدیگر

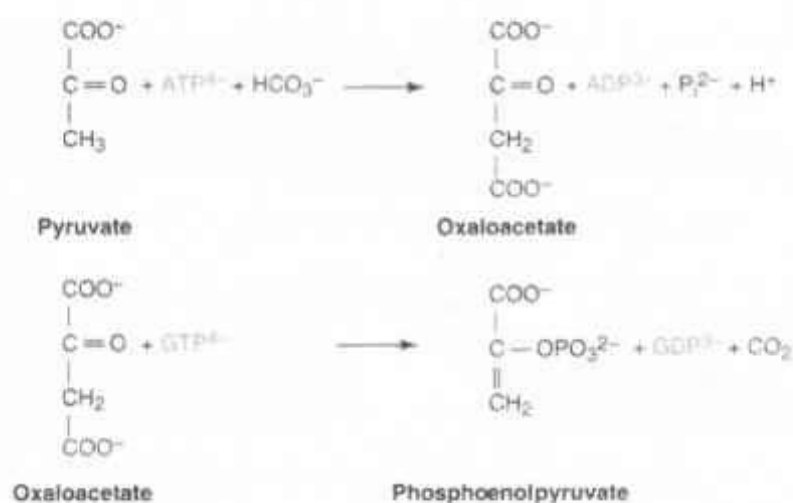


شکل ۳۱-۱۵ مسیر گلوکونئوژنز از لاکتات. نقش میتوکندری در این فرایند نشان داده شده است. پیکان‌های منقطع اشاره به راه دیگری دارند که از PEP کربوکسی‌کیناز میتوکندریایی به جای ایزوآنزیم سیتوزولی استفاده می‌کند. مخفف‌ها: OAA، اگزوالو استات؛ α-KG، α-کتوگلو تارات؛ PEP، فسفوانول پیرووات؛ و DHAP، دی‌هیدروکسی استن فسفات.

مرتبط می‌شوند. با جمع این واکنش‌ها با واکنش‌های شکل ۳۲-۱۵ خواهیم داشت



بنابراین، هزینه تبدیل پیرووات به PEP طی گلوکونئوژنز برای سلول دو مولکول ATP است. این برخلاف تبدیل PEP به پیرووات طی گلیکولیز است که تنها یک مولکول ATP تولید می‌کند.



شکل ۱۵-۳۲ مراحل نیازمند انرژی در هنگام تولید فسفوانول پیرووات از پیرووات. واکنش‌ها به ترتیب توسط پیرووات کربوکسیلاز و PEP کربوکسیکیناز کاتالیز می‌شوند.

موقعیت میتوکندریایی پیرووات کربوکسیلاز و نیاز به ATP، میتوکندری را مجبور به تبدیل پیرووات سیتوزولی به PEP سیتوزولی می‌کند (شکل ۱۵-۳۱). هرچند، از آنجایی که PEP در هر دو بخش‌های سیتوزولی و ماتریکس میتوکندری وجود دارد، دو راه برای تبدیل اگزوالوآستات به گلوکز وجود دارد. اولی از PEP کربوکسیکیناز میتوکندریایی استفاده می‌کند که اگزوالوآستات را به PEP تبدیل می‌کند که بعداً خود از عرض غشاء داخلی میتوکندری عبور می‌کند. دومی اگزوالوآستات را به آسپاراتات تبدیل می‌کند که از طریق هم انتقال دهنده ناهم‌سوی گلوآمات-آسپاراتات از میتوکندری خارج می‌شود. آسپاراتات گروه آمینوی خود را در اختیار α-کتوگلوآتات سیتوزولی قرار می‌دهد تا تولید اگزوالوآستات شود که خود توسط PEP کربوکسیکیناز سیتوزولی تولید PEP می‌کند.

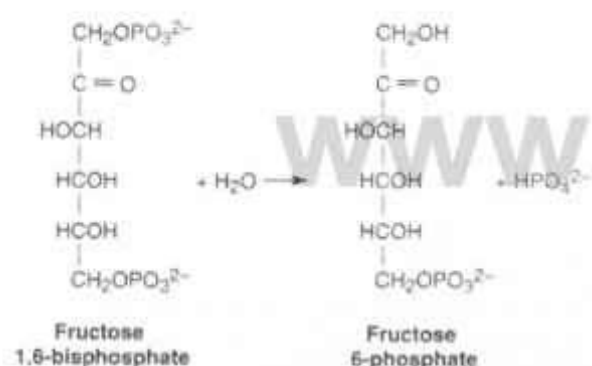
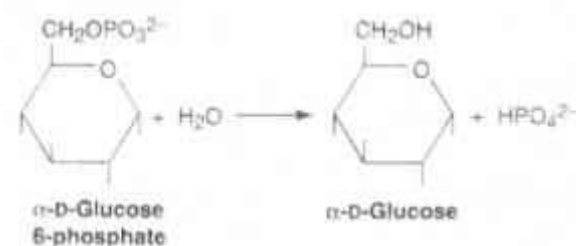


Figure 15.33 Reaction catalyzed by fructose 1,6-bisphosphatase.

شکل ۱۵-۳۳ واکنشی که توسط فروکتوز ۶،۱-بیس-فسفاتاز کاتالیز می‌شود.

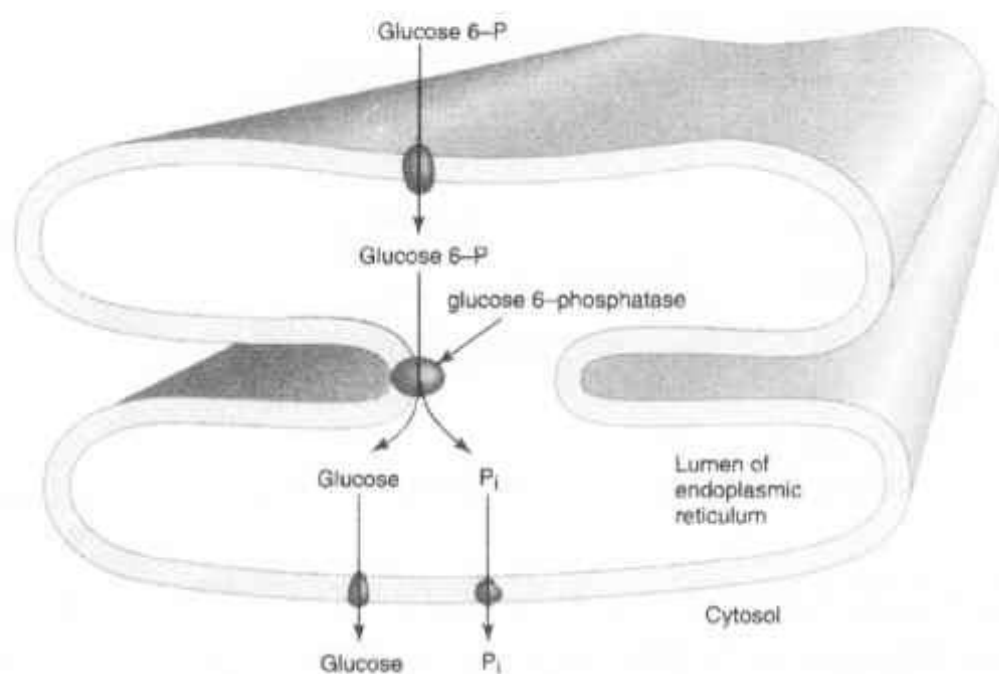
بسیاری از آنزیم‌های گلیکولیتیک در جهت عکس در گلوکونئوز مورد استفاده قرار می‌گیرند

آنزیم‌های گلیکولیز در هنگام گلوکونئوز، در جهت عکس تبدیل PEP به فروکتوز ۶،۱-بیس فسفات فعالیت می‌کنند. تولید اکی‌والان‌های احیاء کننده (NADH) توسط لاکتات دهیدروژناز با مصرف اکی‌والان‌های احیاء کننده توسط گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز متعادل می‌شود. ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز یک واکنش غیرقابل برگشت را کاتالیز می‌کند و نمی‌تواند FBP را به فروکتوز ۶-فسفات تبدیل کند. این عمل توسط فروکتوز ۶،۱-بیس-فسفاتاز انجام می‌شود که فروکتوز ۶،۱-بیس فسفات را به F6P هیدرولیز می‌کند (شکل ۱۵-۳۳).



شکل ۱۵-۳۴ واکنشی که توسط گلوکز ۶-فسفاتاز کاتالیز می‌شود.

واکنش فسفوگلوکوموتاز ایزومراز به راحتی قابل برگشت است و در گلیکولیز و گلوکونئوز فعالیت دارد. گلوکز ۶-فسفاتاز جایگزین گلوکوکیناز در آخرین مرحله گلوکونئوز می‌شود (شکل ۱۵-۳۴) و فعالیت آن در جهت تولید گلوکز برای آزادسازی به داخل گردش خون می‌باشد. گلوکز ۶-فسفاتاز یک پروتئین داخلی غشاء شبکه آندوپلاسمی است که جایگاه فعال آن برای هیدرولیز G6P در سطح مجرای قرار دارد (شکل ۱۵-۳۵). یک انتقال دهنده

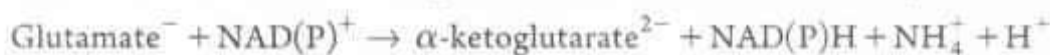


شکل ۳۵-۱۵ گلوکز ۶- فسفات توسط گلوکز ۶- فسفاتاز موجود در سطح مجرای شبکه آندوپلاسمی هیدرولیز می‌شود. سه انتقال‌دهنده نقش دارند: اولی گلوکز ۶- فسفات را به داخل مجرا انتقال می‌دهد، دومی P_i را به سیتوزول برمی‌گرداند، و سومی گلوکز را به سیتوزول برمی‌گرداند.

G6P را از عرض غشاء شبکه آندوپلاسمی عبور می‌دهد. نقص ژنتیکی در انتقال‌دهنده یا فسفاتاز سبب اختلال در گلوکونئوزنز می‌شود که نتیجه آن تجمع گلیکوژن در کبد می‌باشد که بعداً در متابولیسم گلیکوژن به آن اشاره خواهد شد.

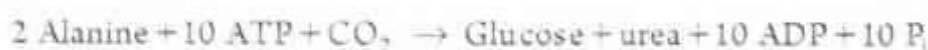
www.Lehninger.ir

گلوکز از اکثر اسیدهای آمینه سنتز می‌شود. تمامی اسیدهای آمینه، به غیر از لوسین و لیزین، قادر به تأمین کربن مورد نیاز برای سنتز خالص گلوکز به طریق گلوکونئوزنز هستند (ص ۸۳۹). در صورتی که کاتابولیسم یک اسید آمینه منجر به تولید پیرووات یا اگزالواستات شود، امکان سنتز خالص گلوکز از آن اسید آمینه وجود دارد. اگزالواستات یک ترکیب واسطه در گلوکونئوزنز است و پیرووات به راحتی توسط پیرووات کربوکسیلاز به اگزالواستات تبدیل می‌شود (شکل ۳۱-۱۵ را ببینید). کاتابولیسم اسیدهای آمینه نیاز به تغذیه چرخه TCA با کربن در چند نقطه دارد. تا زمانی که سنتز خالص یک ترکیب واسطه چرخه TCA رخ می‌دهد، سنتز خالص اگزالواستات ادامه خواهد یافت. واکنش‌هایی که منجر به سنتز خالص ترکیبات واسطه چرخه TCA می‌شوند را واکنش‌های آناپلروتیک (آنپلرولیز) ^۱ گویند که به دلیل فراهم‌سازی امکان سنتز خالص اگزالواستات، از گلوکونئوزنز حمایت می‌کنند. واکنش‌هایی که توسط پیرووات کربوکسیلاز و گلوتامات دهیدروژناز کاتالیز می‌شوند، مثال‌های خوبی از واکنش‌های آناپلروتیک هستند.



1. Anaplerotic reactions (Anaplerosis)

از طرف دیگر، واکنشی که توسط گلوتامات - اگزالواستات آمینوترانسفراز کاتالیز می‌شود (α -کتوگلوئارات + آمپارات \rightleftharpoons گلوتامات + اگزالواستات) یک واکنش آنابلیوتیک نیست، زیرا ستر خالص یک ترکیب واسطه چرخه TCA انجام نمی‌شود؛ یعنی، تولید اگزالواستات از آمپارات با تبدیل α -کتوگلوئارات به گلوتامات متعادل می‌گردد. از آنجایی که گلوکوئوتوزنر از اسیدهای آمینه یک بار نیتروزنی را به کید تحمیل می‌کند، یک ارتباط نزدیک بین ستر اوره و ستر گلوکز از اسیدهای آمینه وجود دارد. در شکل ۱۵-۳۶، دو مولکول آلانین متابولیزه شده که یکی به NH_4^+ و دیگری به آمپارات تبدیل می‌گردد که هر دو سوسترهای اولیه برای چرخه اوره هستند. آمپارات میتوکندری را ترک کرده و بعد از واکنش با سیترویلین، به قسمتی از چرخه تبدیل می‌شود. کربن آمپارات به صورت فومارات آزاد می‌شود که خود توسط فوماراز سیترویلی به مالات تبدیل می‌گردد. این مالات و مالات دیگر از میتوکندری توسط آنزیم‌های سیترویلی گلوکوئوتوزنر به گلوکز تبدیل می‌شوند. تعادلی بین اکی والان‌های احیاءکننده (NADH) تولیدی و انواع مورد نیاز در سیتوزول و ماتریکس میتوکندری برقرار می‌گردد. جمع واکنش‌هایی که در شکل ۱۵-۳۶ آورده شده‌اند، به‌طور خلاصه به صورت زیر می‌باشد:



لوسین و لیزین تنها اسیدهای آمینه‌ای هستند که نمی‌توانند به عنوان منبع کربن در ستر خالص گلوکز شرکت کنند. اینها کتوزنیک هستند و بی‌گلوکز نیک نیستند. تمامی اسیدهای آمینه دیگر گلوکز نیک یا هم گلوکز نیک و هم کتوزنیک هستند (جدول ۱۵-۱). اسیدهای آمینه گلوکز نیک منجر به ستر پیرووات یا اگزالواستات می‌شوند. درحالی که اسیدهای آمینه‌ای که هم گلوکز نیک و هم کتوزنیک هستند، تولید جسم کتونی استواستات، یا استیل کوآ، نیز می‌کنند؛ استیل کوآ به راحتی به استواستات تبدیل می‌شود. استیل کوآ محصول انتهایی متابولیسم لیزین است، و استواستات به همراه استیل کوآ محصولات انتهایی متابولیسم لوسین می‌باشند. هیچ مسیری برای تبدیل استواستات یا استیل کوآ به پیرووات یا اگزالواستات وجود ندارد. استیل کوآ نمی‌تواند برای ستر خالص گلوکز مفید باشد، زیرا واکنش کمپلکس پیرووات دهیدروژناز غیرقابل برگشت است.



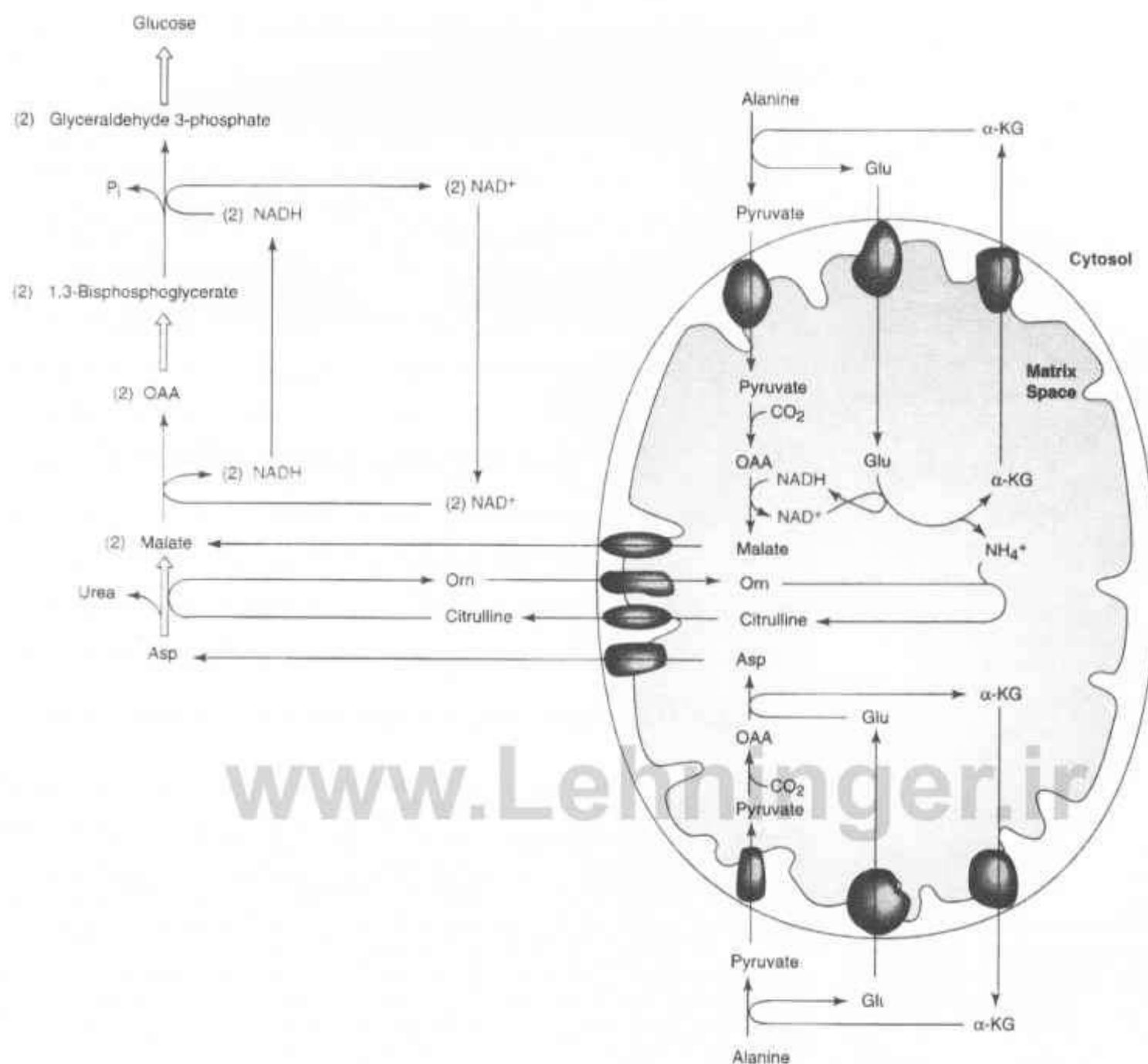
می‌توان عنوان نمود که در چرخه TCA، اگزالواستات طی مجموعه واکنش‌های زیر از استیل کوآ تولید می‌شود.



هرچند، در اینجا توجه‌ای به اگزالواستات مورد نیاز برای ستر سترات از استیل کوآ نشده است.

جدول ۱۵-۱. اسیدهای آمینه گلوکز نیک و کتوزنیک

گلوکز نیک	کتوز نیک	هر دو
گلیسین	لوسین	ترنولین
سری	لیزین	ایزولوسین
والین		فنیل آلانین
هیستیدین		تیروزین
آرژنین		تریپتوفان
سپتین		
پرویلین		
هیدروکسی پرویلین		
آلانین		
گلوتامات		
گلوتامین		
آمپارات		
آمپارازین		
متیونین		



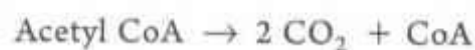
شکل ۳۶-۱۵ مسیر گلوکونوژنز از آلانین و ارتباط آن با سنتز اوره. مخفف‌ها: OAA، آگزالواستات؛ Asp، آسپارات؛ Orn، اورن؛ Glu، گلوتامات؛ α-KG، α-کتوگلوئارات.



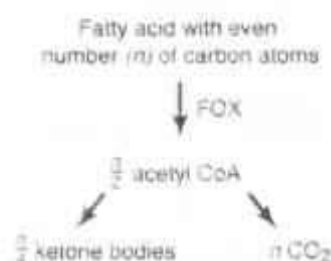
دکربوکسیلاسیون سیترات توسط چرخه TCA سبب تولید مجدد آگزالواستات می‌شود.



با جمع این واکنش‌ها، واکنش مجموع یک دور چرخه TCA حاصل می‌شود.



لذا سنتز خالص یک ترکیب واسطه چرخه TCA طی اکسیداسیون کامل استیل کوآ توسط چرخه TCA صورت نمی‌پذیرد. به همین دلیل حیوانات قادر به سنتز گلوکز از استیل کوآ نیستند.



شکل ۱۵-۳۷: مروری بر کاتابولیسم اسیدهای چرب به اجسام کتنونی و CO₂. مخفف: FOX، اکسیداسیون اسید چرب.

گلوکز می‌تواند از اسیدهای چرب دارای تعداد کرین فرد و نه با تعداد کرین زوج، سنتز شود.

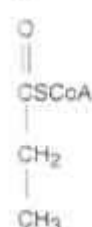
بیشتر اسیدهای چربی که در انسان یافت می‌شوند، زنجیر مستقیم با تعداد کرین زوج دارند. شکل ۱۵-۳۷ خلاصه‌ای از کاتابولیسم این ترکیبات از طریق اکسیداسیون اسیدهای چرب و به دنبال آن کتونیز یا اکسیداسیون کامل به CO₂ را آورده است. از آنجایی که استیل کوآ و سایر ترکیبات واسطه حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب دارای تعداد کرین زوج، نمی‌توانند به اگزالواستات یا هر ترکیب واسطه دیگری از گلوکونئوز تبدیل شوند، سنتز گلوکز از اسیدهای چرب غیرممکن است. موارد استثناء این قاعده شامل اسیدهای چرب دارای شاخه‌های متیلی (برای مثال، اسید فیتانیک، محصول حاصل از تجزیه کلروفیل؛ بحث بیماری رفسوم، ارتباط بالینی ۶-۱۷، را ببینید) و اسیدهای چرب با تعداد اتم کرین فرد می‌باشند. کاتابولیسم این اسیدهای چرب منجر به تولید پروپیونیل کوآ می‌گردد.

→ اسید چرب با تعداد (n) اتم کرین فرد

$$\frac{(n-3)}{2} \text{ acetyl CoA} + 1 \text{ propionyl CoA}$$

پروپیونیل کوآ پیش ساز خوبی برای گلوکونئوز است، زیرا طی یک مسیر آنالیزوتیک منجر به تولید اگزالواستات می‌شود (شکل ۱۵-۳۸، شکل ۱۹-۵۳ را ببینید). پروپیونیل کوآ همچنین طی کاتابولیسم والین و ایوئوسین (شکل ۱۹-۵۴ را ببینید) و در هنگام تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی (شکل ۱۸-۴۲ را ببینید) تولید می‌شود.

Phytanic acid
Odd chain fatty acids
Valine
Isoleucine
Cholesterol



Propionyl CoA



Oxaloacetate



$\frac{1}{2}$ Glucose

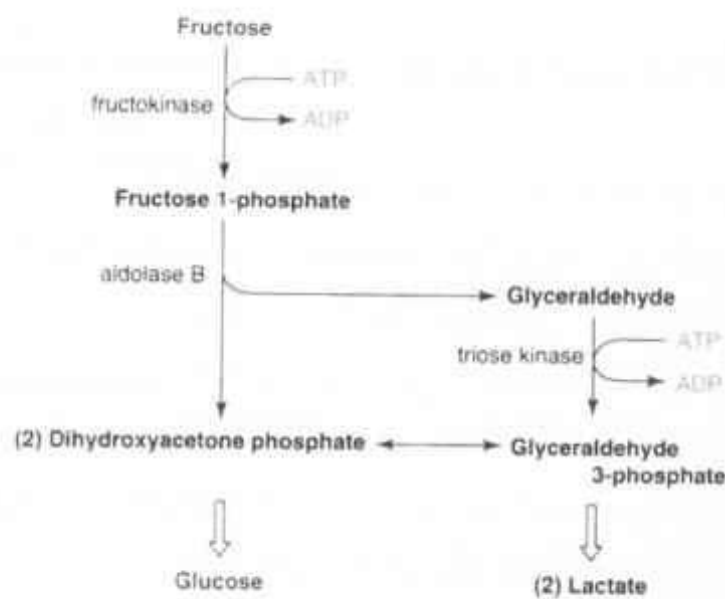
شکل ۱۵-۳۸: مسیر گلوکونئوز از پروپیونیل کوآ. پیکان بزرگ اشاره به مراحل چرخه TCA به همراه مراحل گلوکونئوز دارد.

گاهی گفته می‌شود که چربی نمی‌تواند توسط حیوانات به کربوهیدرات (گلوکز) تبدیل شود. این موضوع مطمئناً در خصوص اسیدهای چرب دارای تعداد کرین زوج صادق است. هرچند، واژه چربی معمولاً اشاره به تری‌اسیل‌گلیسرول‌ها دارد که معمولاً متشکل از سه گروه O-اسیل ترکیب شده با یک مولکول گلیسرول است. هیدرولیز یک تری‌اسیل-گلیسرول همراه با تولید سه مولکول اسید چرب و یک مولکول گلیسرول است که ترکیب اخیر سوبسترای فوق‌العاده‌ای برای گلوکونئوز می‌باشد (شکل ۱۵-۳۹).

فسفریلاسیون گلیسرول توسط گلیسرول کیناز سبب تولید گلیسرول ۳-فسفات می‌شود که توسط گلیسرول ۳-فسفات دهیدروژناز به دی‌هیدروکسی استن فسفات تبدیل می‌گردد که ترکیب واسطه مسیر گلوکونئوز است (شکل ۱۵-۳۱ را ببینید). برحسب وضعیت تغذیه‌ای، آخرین مرحله گلیکولیز می‌تواند با مسیر گلوکونئوزتیک رقابت کند و سبب تبدیل دی‌هیدروکسی استن فسفات به لاکتات (یا به پیرووات برای اکسیداسیون کامل بعدی به CO₂ و H₂O) شود.

گلوکز همچنین از فروکتوز سنتز می‌شود

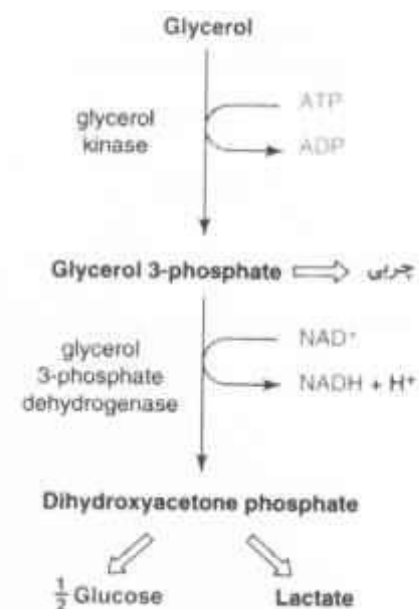
انسان میزان قابل توجهی فروکتوز را به شکل ساکارز که در اثر هیدرولیز توسط سوکراز در



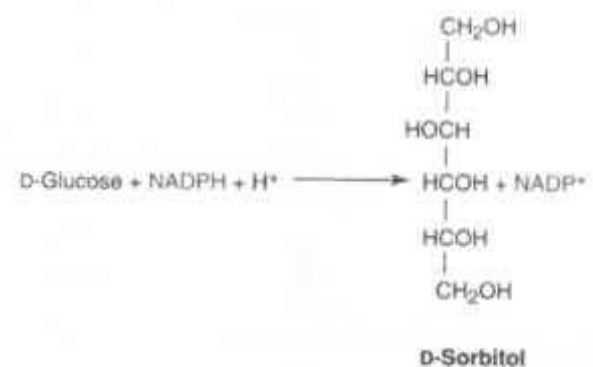
شکل ۱۵-۴۰ مسیر تولید گلوکز از فروکتوز و مسیر رقابت‌کننده فروکتولیز. پیکان‌های بزرگ اشاره به مراحل گلیکولیز و گلوکونئوز دارند که به ترتیب در اشکال ۱۵-۶ و ۱۵-۳۱ نشان داده شده‌اند.

روده به گلوکز و فروکتوز هیدرولیز می‌شود (ص ۱۳۹۳) و همچنین به دلیل استفاده گسترده از شربت ذرت به عنوان شیرین‌کننده در صنایع غذایی، مصرف می‌کند. در کبد، فروکتوز توسط فروکتوکیناز فسفریله می‌شود (شکل ۱۵-۴۰) که منجر به تولید فروکتوز ۱-فسفات به جای فروکتوز ۶-فسفات می‌گردد (ارتباط بالینی ۱۵-۳ را ببینید). همان آلدولازی که فروکتوز ۱،۶-بیس فسفات را تجزیه می‌کند، فروکتوز ۱-فسفات را به دی‌هیدروکسی استن فسفات و گلیسرآلدئید تجزیه می‌کند. ترکیب اخیر سرخشت‌های متعددی دارد. این ترکیب می‌تواند توسط یک آلدئید دهیدروژناز اکسیده شود. مسیر مساعد، تبدیل به گلیسرآلدئید ۳-فسفات توسط یک کیناز می‌باشد. دو مولکول دی‌هیدروکسی استن فسفات حاصل از یک مولکول فروکتوز می‌توانند توسط آنزیم‌های گلوکونئوز به گلوکز تبدیل شوند و یا طی مرحله آخر گلیکولیز به پیرووات یا لاکتات تبدیل شوند. مشابه گلیکولیز، تبدیل فروکتوز به لاکتات را فروکتولیز گویند.

منبع انرژی اصلی اسپرماتوزوآ فروکتوز است که همانند حالت نشان داده شده در شکل ۱۵-۴۱ توسط سلول‌های کیسه منی از گلوکز تولید می‌شود. احیاء وابسته به NADPH گلوکز به سوربیتول و به دنبال آن اکسیداسیون وابسته به NAD^+ سوربیتول به فروکتوز صورت می‌پذیرد. فروکتوز از کیسه‌های منی به داخل مایعی ترشح می‌شود که به قسمتی از منی تبدیل می‌گردد. با وجود اینکه غلظت فروکتوز موجود در منی انسان می‌تواند از 10 mM تجاوز کند، بافت‌هایی که در معرض منی قرار دارند، به میزان کمی از فروکتوز استفاده می‌کنند و اجازه می‌دهند تا این سوپسترا برای رفع نیاز به انرژی اسپرماتوزوآ جهت جستجوی تخمک حفظ شود. اسپرماتوزوآ حاوی میتوکندری است و به همین دلیل می‌تواند با ترکیبی از فروکتولیز و فعالیت چرخه TCA، فروکتوز را به طور کامل به CO_2 و H_2O اکسیده کند.



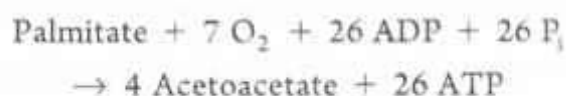
شکل ۱۵-۳۹ مسیر گلوکونئوز از گلیسرول همراه با مسیرهای رقابت‌کننده. پیکان‌های بزرگ اشاره به مراحل گلیکولیز و گلوکونئوز دارند که به ترتیب در اشکال ۱۵-۵ و ۱۵-۳۱ نشان داده شده‌اند. پیکان بزرگ به سمت چربی اشاره به سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول و گلیسروفسفولیپید دارد.



شکل ۱۵-۴۱ مسیر مسئول تولید سوربیتول و فروکتوز از گلوکز.

گلوکونئوژنز نیاز به مصرف ATP دارد

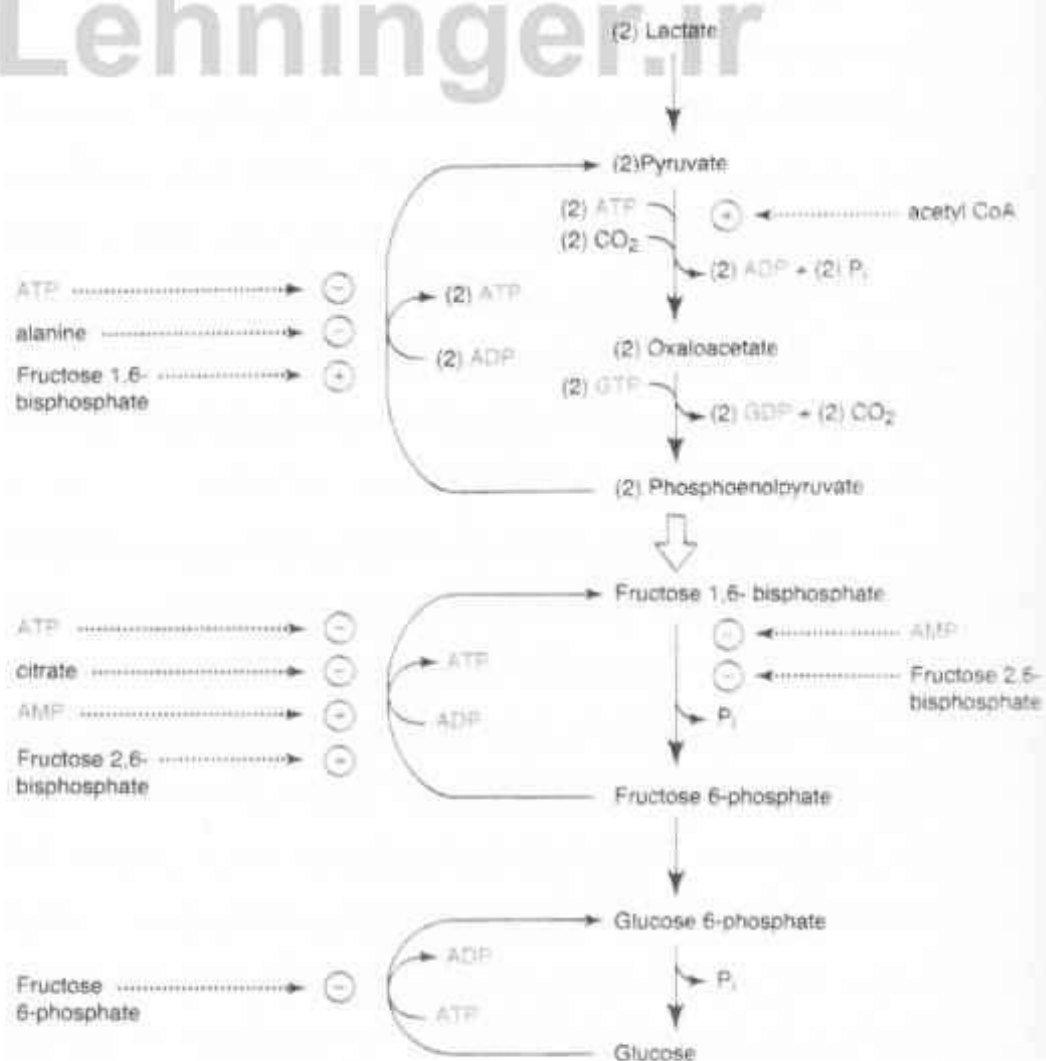
سنتز گلوکز از نظر مصرف ATP گران است. برای سنتز یک مولکول گلوکز از لاکتات نیاز به شش مولکول ATP می‌باشد، این میزان برای سنتز از آلانین، ۱۰ مولکول است. ATP مورد نیاز برای سنتز گلوکز به میزان زیادی توسط اکسیداسیون اسید چرب فراهم می‌شود. شرایط متابولیکی که کبد برای سنتز گلوکز نیاز دارد، عموماً افزایش دسترسی به اسیدهای چرب در خون را مساعدت می‌کند. این اسیدهای چرب توسط میتوکندری سلول‌های کبدی به احسام کتونیک اکسیده می‌شوند که همراه با تولید مقادیر زیادی ATP می‌باشد.



گلوکونئوژنز محل‌های متفاوتی برای تنظیم دارد

تنظیم گلوکونئوژنز در محل‌های مختلفی انجام می‌شود (شکل ۱۵-۴۲). آنزیم‌هایی که در بای‌پس مراحل غیرقابل برگشت گلیکولیز نقش دارند، یعنی پیرووات کربوکسیلاز، PEP کربوکسی‌کیناز، فروکتوز ۱،۶-بیس فسفاتاز و گلوکز ۶-فسفاتاز، اساساً در تنظیم مسیر نقش دارند. تنظیم گلوکونئوژنز کبدی بسیار شبیه تنظیم گلیکولیز کبدی است. مهار گلیکولیز

www.Lehninger.ir



شکل ۱۵-۴۲: خصوصیات مهم تنظیم آلوستریک گلوکونئوژنز.

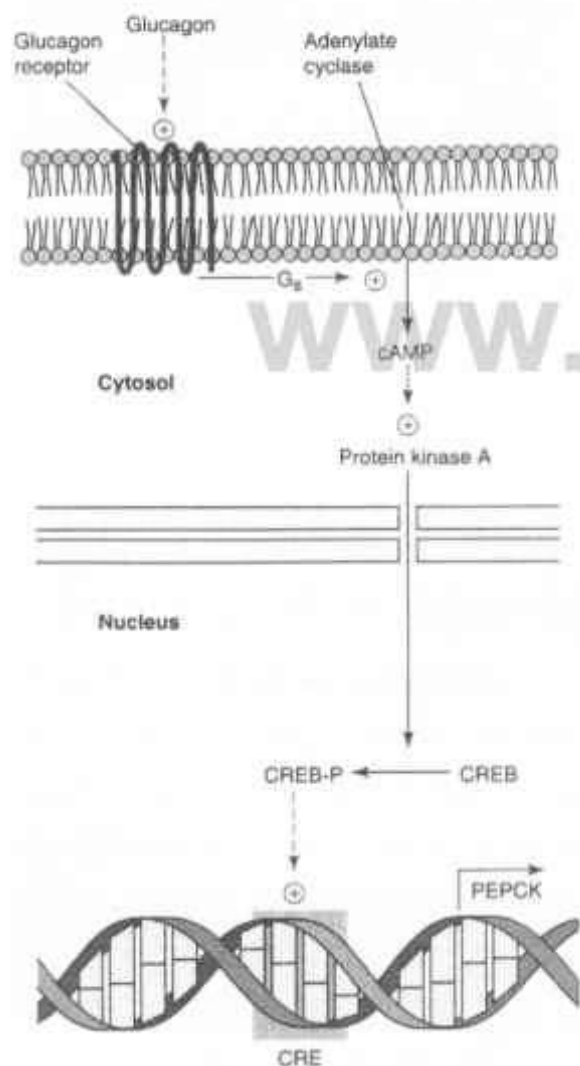
در محل های تنظیمی اصلی آن یا سرکوب سنتز آنزیم هایی که این محل ها را بای پس می کنند (گلوکوکیناز، ۶-فسفوفروکتوز-۱-کیناز، و پیرووات کیناز)، به میزان زیادی اثربخشی آنزیم های گلوکوئوتروز را افزایش می دهد. لذا فعال سازی گلوکوئوتروز تا حدود زیادی از طریق مهار گلیکولیز انجام می شود.

اکسیداسیون اسیدهای چرب به شکل ثابتی هم زمان با گلوکوئوتروز انجام می شود. این اکسیداسیون سبب تسریع در سنتز گلوکز می گردد که تا حدودی به دلیل تأمین ATP مورد نیاز و افزایش غلظت حالت-پایدار استیل کوآ و NADH میتوکندریایی است. هر دوی این محصولات اکسیداسیون اسیدهای چرب، فعالگرهای قوی پیرووات دهیدروژناز کیناز می باشند که کمپلکس پیرووات دهیدروژناز را فسفریله و غیرفعال می کند. این اثر مانع تبدیل پیرووات به استیل کوآ شده و به موجب آن پیرووات را برای سنتز گلوکز حفظ می کند. استیل کوآ همچنین یک افکتور آلوستریک مثبت پیرووات کربوکسیلاز است که همراه با مهار کمپلکس پیرووات دهیدروژناز، کربن پیرووات را برای سنتز گلوکز به اگزالواستات هدایت می کند. افزایش در اگزالواستات به واسطه افزایش فعالیت پیرووات کربوکسیلاز همراه با افزایش در استیل کوآ حاصل از اسیدهای چرب نیز سبب تسریع در سنتز سیترات، یک افکتور آلوستریک منفی ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز، می شود. مهار ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز سبب کاهش غلظت فروکتوز ۶،۱-بیس فسفات می شود که یک فعال کننده پیرووات کیناز است. این موضوع سبب کاهش جریان PEP به پیرووات توسط پیرووات کیناز و بدین ترتیب افزایش تأثیر جفت شدن پیرووات کربوکسیلاز و PEP کربوکسی کیناز برای تبدیل پیرووات به PEP می شود. افزایش در میزان ATP همراه با کاهش بعدی در میزان AMP، از طریق مهار ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز و پیرووات کیناز و فعال سازی فروکتوز ۶،۱-بیس فسفاتاز، گلوکوئوتروز را مساعدت می کند (شکل ۲۲-۱۵ را ببینید). از طرف دیگر، کمبود اکسیژن، کمبود اسیدهای چرب برای اکسیداسیون، یا مهار یا جدایی فسفریلاسیون اکسیداتیو منجر می شود تا کبد از گلوکوئوتروز به گلیکولیز چرخش کند.

کنترل هورمونی گلوکوئوتروز برای هومئوستاز مهم است

کنترل هورمونی گلوکوئوتروز شامل تنظیم منبع اسیدهای چرب برای کبد و همچنین فعالیت آنزیم های گلیکولیز و گلوکوئوتروز می باشد. کاتکول آمین ها از طریق تسریع لیپولیز در بافت چربی که برخلاف اثر انسولین است، لیپولیز را تسریع می کنند، افزایش دسترسی به اسیدهای چرب منجر به افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب توسط کبد می شود که سنتز گلوکز را افزایش می دهد. انسولین از طریق مهار لیپولیز در بافت چربی، اثر مخالف دارد. گلوکاگون و انسولین همچنین گلوکوئوتروز را مستقیماً از طریق تأثیر بر وضعیت فسفریلاسیون آنزیم های کبدی که در معرض تغییر کووالان قرار دارند، تنظیم می کنند. همان طور که قبلاً مورد بحث قرار گرفت (شکل ۲۸-۱۵ را ببینید)، پیرووات کیناز در حالت دفسفریله فعال

و در زمان فسفریلاسیون غیرفعال است. گلوکاگون آدنیلات سیکلاز را در جهت تولید cAMP فعال می‌کند که با فعال‌سازی پروتئین کیناز A منجر به فسفریلاسیون و غیرفعال‌سازی پیرووات کیناز می‌شود. غیرفعال‌سازی این آنزیم گلیکولیتیک از طریق مهار تبدیل بی‌هوده PEP به پیرووات، سبب تحریک گلوکونئوژنز می‌گردد. گلوکاگون همچنین گلوکونئوژنز را از طریق کاهش غلظت فروکتوز ۶،۲-بیس فسفات فعال می‌کند که یک فعال‌کننده آلوستریک ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز و یک مهارکننده آلوستریک فروکتوز ۶،۱-بیس فسفاتاز است. گلوکاگون از طریق پیامبر دوم cAMP خود، فسفریلاسیون آنزیم دوکاره ۶-فسفو-فروکتو-۲-کیناز/فروکتوز ۶،۲-بیس فسفاتاز را تحریک می‌کند که نتیجه آن غیرفعال‌سازی فعالیت کینازی و فعال‌سازی فعالیت فسفاتازی است. کاهش میزان فروکتوز ۶،۲-بیس فسفات توسط گلوکاگون، منجر به کاهش فعالیت ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز و افزایش فعالیت فروکتوز ۶،۱-بیس فسفاتاز می‌گردد (شکل ۴۲-۱۵). اثر کلی افزایش تبدیل FBP به F6P و افزایش مربوطه در میزان گلوکونئوژنز می‌باشد. افزایش فروکتوز ۶-فسفات نیز از طریق مهار گلوکوکییناز از طریق پروتئین مهار، سبب تسریع در گلوکونئوژنز می‌شود. انسولین از طریق فعال‌سازی cAMP فسفودی‌استراز، مهار پروتئین کیناز A و فعال‌سازی فسفوپروتئین فسفاتاز، با اثرات گلوکاگون مخالفت می‌کند.



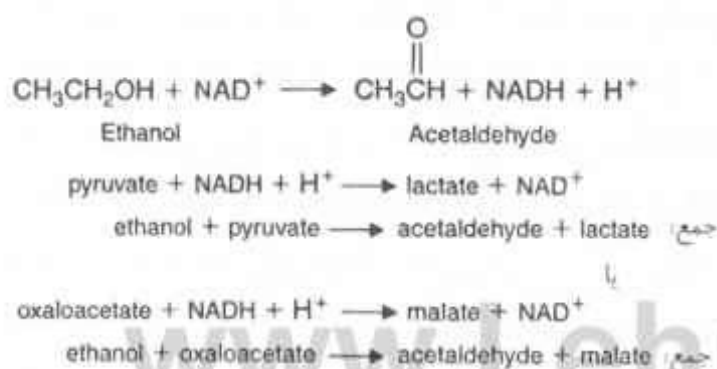
شکل ۴۲-۱۵ گلوکاگون رونویسی ژن PEP کربوکسیلاز را افزایش می‌دهد. مخفف‌ها: PEP, PEPCK, کربوکسی کیناز، CRE، عنصر پاسخ به cAMP، CREB، پروتئین اتصال به عنصر پاسخ به cAMP.

گلوکاگون و انسولین همچنین از طریق القاء و سرکوب آنزیم‌های کلیدی هر دو مسیر، اثرات طولانی‌مدتی بر گلیکولیز و گلوکونئوژنز کبدی دارند. نسبت بالای گلوکاگون به انسولین در گردش خون سبب افزایش ظرفیت گلوکونئوژنز و کاهش ظرفیت گلیکولیز در کبد می‌شود. نسبت پایین گلوکاگون به انسولین اثر عکس دارد. نسبت گلوکاگون به انسولین در زمان نیاز به گلوکونئوژنز افزایش می‌یابد و در هنگام فراوانی گلوکز دریافتی از دستگاه گوارش کاهش می‌یابد. گلوکاگون القاء مقادیر بیشتر PEP کربوکسی کیناز، فروکتوز ۶،۱-بیس فسفاتاز، گلوکز ۶-فسفاتاز، و آمینوترانسفرازها را علامت می‌دهد. مدلی برای نحوه انجام این اثرات تنظیمی در شکل ۴۳-۱۵ آورده شده است. اتصال گلوکاگون به گیرنده پلاسمایی خود سبب افزایش cAMP می‌شود که خود سبب فعال‌سازی پروتئین کیناز A می‌گردد. سپس پروتئین کیناز A پروتئینی به نام پروتئین اتصال به عنصر پاسخ به cAMP (CREB) را فسفریله می‌کند که به عنوان یک فاکتور رونویسی در حالت فسفریله به عنصر پاسخ به cAMP (CRE) اتصال می‌یابد که خود یک عنصر با عملکرد سپس در داخل ناحیه تنظیمی ژن‌های پاسخ به cAMP می‌باشد. CREB فسفریله رونویسی ژن‌های مربوط به آنزیم‌های گلوکونئوژنیک نظیر PEP کربوکسی کیناز را تسریع می‌کند. از طریق سرکوب رونویسی ژن، گلوکاگون میزان گلوکوکییناز، ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز، و پیرووات کیناز را کاهش می‌دهد. انسولین از طریق یک آبشار پیام‌رسانی وابسته به کینازها که سبب غیر-فعال‌سازی یک فاکتور رونویسی مربوط به ژن‌های مرتبط با آنزیم‌های گلوکونئوژنیک

کلیدی می شود (ص ۱۲۰۸). با عمل گلوکاگون مخالفت می کند. در مواردی که نیاز به سنتز گلوکز نیست، به دلیل کاهش نسبت گلوکاگون به انسولین خون، سنتز آنزیم های گلوکونئوزیک کلیدی کاهش و سنتز آنزیم های گلیکولیتیک کلیدی افزایش می یابد.

اکسیداسیون الکل سبب مهار گلوکونئوز می شود

اکسیداسیون الکل (اتانل) توسط کبد منجر به تولید میزان زیادی اکی والان احیاء کننده به شکل NADH می شود که می بایست از طریق شاتل مالات-آسپارات به داخل میتوکندری انتقال داده شود. NADH اضافی موجود در سیتوزول با گلوکونئوز تداخل می کند (ارتباط بالینی ۱۰-۱۵). زیرا تعادل واکنش های لاکتات دهیدروژناز و مالات دهیدروژناز را به ترتیب به سمت تولید لاکتات و مالات می کشاند:



بدین ترتیب، گلوکونئوز به دلیل محدودیت دسترسی به پیرووات و اگزالواستات برای به ترتیب واکنش های پیرووات کربوکسیلاز و PEP کربوکسی کیناز، مهار می گردد.

ارتباط بالینی ۱۰-۱۵

هیپوگلیسمی و مسمومیت با الکل

مصرف الکل، به خصوص توسط فردی که دچار کمبود تغذیه است، می تواند منجر به هیپوگلیسمی شود. همین اثر می تواند با نوشیدن الکل بعد از فعالیت شدید حاصل شود. در هر دو حالت، هیپوگلیسمی از اثرات مهاری الکل بر روی گلوکونئوز کبدی و تحت شرایط تخلیه گلیکوزن کبدی حادث می شود. کبد براحتی نمی تواند اکی والان های احیاء کننده حاصل از اکسیداسیون اتانل را با سرعت کافی برای جلوگیری از اختلال متابولیکی برداشت کند. اکی والان های احیاء کننده اضافی مانع تبدیل لاکتات به گلوکز شده و تبدیل آلانین به لاکتات همراه با تجمع قابل توجه لاکتات در خون را تسریع می کنند که خود می تواند منجر به اسیدوز لاکتیک (ارتباط بالینی ۵-۱۵ را ببینید) شود، هرچند این حالت معمولاً خفیف است.

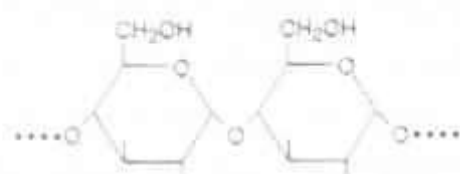
دوزهای پایین الکل منجر به اختلال در فعالیت های حرکتی و هوشی می شود؛ دوزهای بالا سبب افسردگی شده و می توانند منجر به کندذهنی و بیهوشی شوند. قند خون پایین می تواند در ایجاد این اثرات ناخواسته نقش داشته باشد. چیزی که مهمتر می باشد این است که معتقدند وقتی فرد دچار هیپوگلیسمی می شود، ممکن است مست باشد و این می تواند منجر به آسیب غیرقابل برگشت سیستم عصبی مرکزی گردد. در هنگام ناشتایی، کودکان شدیداً وابسته به گلوکونئوز هستند و خوردن تصادفی الکل توسط یک کودک می تواند سبب هیپوگلیسمی شدید شود (ارتباط بالینی ۹-۱۵ را ببینید). الکل سبب تقویت اثر هیپوگلیسمیک انسولین می شود. لذا مراجعه افراد دیابتی به دلیل هیپوگلیسمی ناشی از خود-تجویز انسولین و مصرف الکل به اورژانس، غیرمعمول نیست.

۱۵-۶ • گلیکوژنز و گلیکوژنولیز

گلیکوژن شکل ذخیره‌ای گلیکوژن است

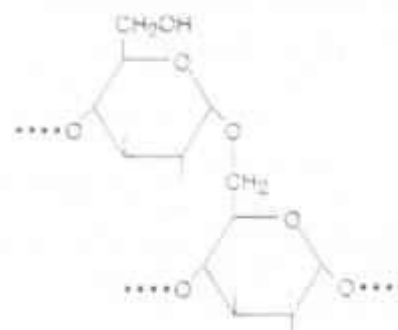
گلیکوژنولیز اشاره به تجزیه گلیکوژن به گلوکز یا گلوکز-۶-فسفات و گلیکوژنز اشاره به سنتز گلیکوژن دارد. این فرایندها در تقریباً هر بافتی، به خصوص عضله و کبد، رخ می‌دهند. در انسان خوب-تغذیه‌شده، محتوای کبدی گلیکوژن می‌تواند تا ۱۰٪ وزن این عضو را شامل شود ذخایر عضلانی گلیکوژن کمتر بوده و حداکثر به ۲-۱٪ وزن آن می‌رسد. هرچند، اکثراً عضله موجود در یک فرد بیش از کبد می‌باشد و کل گلیکوژن عضلانی حدوداً دو برابر میزان گلیکوژن کبدی می‌باشد.

گرانول‌های گلیکوژن در کبد حیوانات خوب-تغذیه‌شده فراوان هستند. (شکل ۱۵-۴۴)، ولی بعد از ۲۴ ساعت ناشایی واقعاً دیگر در این عضو وجود ندارند. فعالیت سنگین همین کاهش گرانول‌های گلیکوژن را در فیبرهای عضله به دنبال دارد. این گرانول‌ها تجمع‌اتی از مولکول‌های گلیکوژن افرادی است که جرم تا $10^7 \times 2$ را دارد. گلیکوژن متشکل از ریشه‌های گلوکزیل، اکثراً با اتصال α -۱،۴-گلیکوژیدی به یکدیگر هستند (شکل ۱۵-۴۵). شاخه‌ها در محل‌هایی با اتصالات α -۱،۶-گلیکوژیدی به وجود می‌آیند. یک شاخه از «درخت» گلیکوژن (شکل ۱۵-۴۶) با شاخه‌هایی در هر ریشه گلوکزیل چهارم در داخل هسته مرکزی تر مولکول و به تدریج کمتر در نواحی خارجی مشخص می‌گردد. گلیکوژن از این نظر متفاوت از پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک است که ایجاد شاخه می‌کند، به عنوان ذخیره سوخت عمل می‌کند، واکنش‌ها را کاتالیز نمی‌کند و در نگهداری اطلاعات سلولی نقش ندارد.



(a) 1,4-Glycosidic linkage

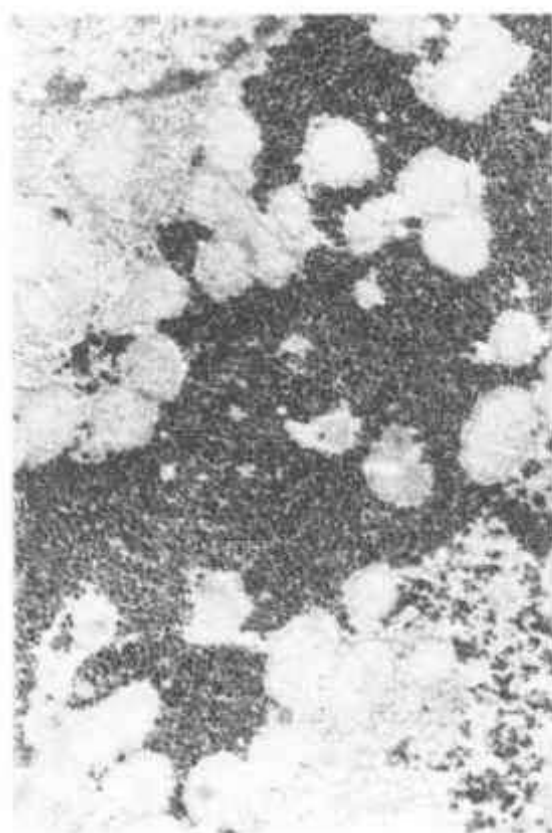
(a)



(b) 1,6-Glycosidic linkage

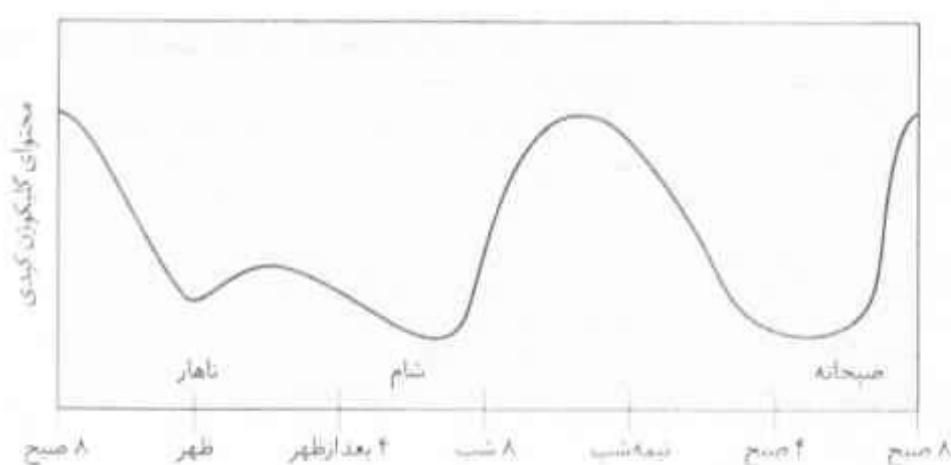
(b)

شکل ۱۵-۴۵ دو نوع اتصال موجود در بین مولکول‌های گلوکز که در گلیکوژن یافت می‌شود.



شکل ۱۵-۴۴ میکروگراف الکترونی که گرانول‌های گلیکوژن (ماده با رنگ آمیزی تیره) در کبد یک موش صحرایی تغذیه‌شده را نشان می‌دهد.



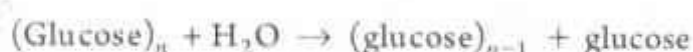


شکل ۴۷-۱۵ تغییر در محتوای گلیکوژن کبدی بین وعده‌های غذایی و طی ناشتای شبانه.

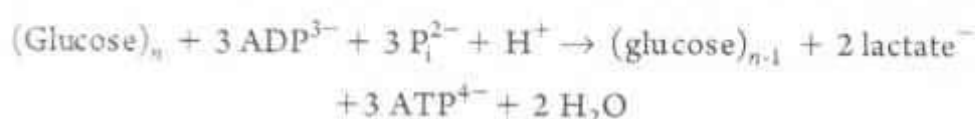
گلیکوژن در کبد و عضله به دلایل کاملاً متفاوتی سنتز می‌شود. گلیکوژن عضلانی ذخیره‌ای از سوخت برای تولید ATP در داخل این بافت است، درحالی‌که گلیکوژن کبدی یک ذخیره گلوکز برای حفظ غلظت گلوکز خون می‌باشد. به فاصله کوتاهی بعد از غذا میزان گلیکوژن کبدی بالا است و سپس به تدریج کاهش یافته و از آن برای حفظ میزان گلوکز خون (شکل ۴۷-۱۵) در بین وعده‌های غذایی و طی ناشتای شبانه استفاده می‌شود. در انسان و موش‌های صحرایی، گلیکوژن ذخیره شده ۱۲ تا ۲۴ ناشتایی باقی می‌ماند، البته این مدت به میزان زیادی بستگی به این دارد که آیا فرد مورد نظر ساکن است و یا شدیداً فعال می‌باشد.

بیشتر گلیکوژن عضلانی توسط خود عضله بدون تولید گلوکز آزاد مصرف می‌شود. هرچند، به دلیل تجزیه نقاط شاخه، حدود ۸٪ گلیکوژن عضلانی در این بافت به گلوکز آزاد تجزیه می‌گردد که بیشتر آن صرف گلیکولیز در عضله می‌شود. از آنجایی که عضله فاقد گلوکز ۶-فسفاناز است و بیشتر گلوکز آزاد تولیدی کاتابولیز می‌شود، گلیکوژن عضلانی برای حفظ میزان گلوکز خون در هنگام ناشتایی مهم نیست. برعکس، گلیکوژن کبدی یک منبع مهم گلوکز خون در حالت بعد از جذب می‌باشد. از طرف دیگر، گلیکوژن عضلانی نقش مهمی در پاکسازی گلوکز از خون بعد از خوردن غذایی با کربوهیدرات بالا دارد. گلیکوژن کبدی نیز نقش دارد، ولی اهمیت آن کمتر از سنتز گلیکوژن در عضله است. فعالیت باعث به حرکت درآمدن گلیکوژن عضله برای تولید ATP می‌شود. فیبرهای عضله قرمز جریان خون بالایی دارند، میزان میوگلوبین آنها بالا است، و متراکم از میتوکندری هستند. گلیکوژنی که در این سلول‌ها به حرکت در می‌آید، به پیرووات تبدیل می‌شود که در ادامه توسط چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک (TCA) به CO_2 و H_2O تبدیل می‌شود. فیبرهای عضلانی سفید میزان میوگلوبین و تعداد میتوکندری کمتری دارند. گلیکوژنولیز در داخل این سلول‌ها فقط سوبسترا را برای گلیکولیز فراهم می‌کند و در اکثر موارد محصول انتهایی لاکتات می‌باشد. فیبرهای عضله صاف ظرفیت بیشتری برای گلیکوژنولیز و گلیکولیز دارند، ولی فقط می‌توانند مدت کوتاهی با ظرفیت کامل فعالیت کنند. عضله سینه و پای مرغ به ترتیب مثال‌های خوبی از عضلات سفید و قرمز هستند. عضله سینه مرغ

در نتیجه فعالیت گلوکز ۶-فسفاتاز، معادله کلی متعادل شده برای گلیکوژنولیز در کبد، به صورت هیدرولیز گلیکوژن ساده می شود.

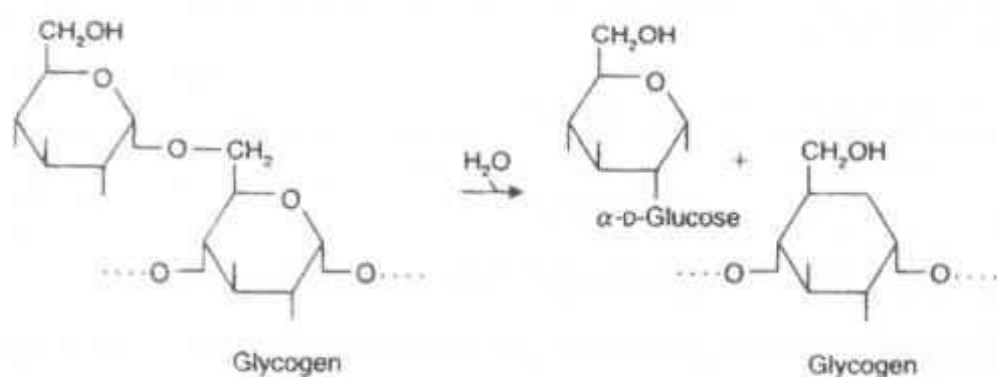


توجه داشته باشید که طی این فرایند ATP نه مصرف می شود و نه تولید می گردد. در بافت های محیطی، G6P متحمل گلیکولیز شده و اساساً منجر به تولید لاکتات در فیبرهای عضله سفید و اساساً به CO_2 در فیبرهای عضله قرمز (شکل ۱۵-۴۹) می گردد. از آنجایی که در فیبرهای عضله سفید نیازی نیست ATP برای تولید G6P از گلوکز مصرف شود، معادله کلی گلیکوژنولیز و به دنبال آن گلیکولیز به صورت زیر می باشد



برای گلیکوژنولیز نیاز به آنزیم شاخه شکن می باشد

گلیکوژن فسفریلاز برای اتصالات α -۱،۴-گلیکوزیدی اختصاصی است. وقتی تعداد ریشه های گلوکز از نقطه α -۱،۴-شاخه به چهار می رسد، این آنزیم حمله به اتصالات α -۱،۴-گلیکوزیدی را متوقف می سازد. مولکول گلیکوژنی که به دلیل وجود شاخه تا این حد تجزیه شده است را یک دکسترین محدود فسفریلازی گویند. عمل آنزیم شاخه شکن اجازه ادامه تجزیه گلیکوژن توسط فسفریلاز را می دهد. آنزیم شاخه شکن یک آنزیم دوکاره است که دو واکنش مورد نیاز برای برداشت شاخه از گلیکوژن را کاتالیز می کند. اولین فعالیت یک فعالیت α -۴-D-گلوکوترانسفرازی است که یک قطعه یا سه ریشه گلوکز را از چهار ریشه گلوکز شاخه مولکول گلیکوژن برداشت نموده و یک ریشه گلوکز را با اتصال α -۱،۴-گلیکوزیدی را باقی می گذارد (شکل ۱۵-۵۰). قطعه حاوی سه ریشه گلوکز را به طور کووالان متصل به آنزیم باقی می ماند تا به یک گروه ۴-هیدروکسیل یک ریشه گلوکز در انتهای همان یا مولکول مجاور گلیکوژن انتقال داده شود تا یک شاخه بلندتر حاصل شود. اتصال α -۱،۴-تک ریشه گلوکز توسط فعالیت آنزیمی دوم که فعالیت α -۱،۴-گلیکوزیدازی آنزیم شاخه شکن است، هیدرولیز می گردد.



شکل ۱۵-۵۰ برای گلیکوژنولیز نیاز به عمل هماهنگ گلیکوژن فسفریلاز و آنزیم شاخه شکن گلیکوژن می باشد.

بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوزن

تعدادی بیماری ذخیره‌ای گلیکوزن وجود دارند که به‌خوبی شناخته شده‌اند و همگی ناشی از نقص در آنزیم‌های درگیر در تجزیه گلیکوزن هستند. کبد معمولاً بافتی است که بیشتر تحت تأثیر قرار می‌گیرد، ولی متابولیسم گلیکوزن در قلب و عضله نیز ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد.

بیماری فون ژیرکه (OMIM۲۳۲۲۰۰)

شایع‌ترین بیماری ذخیره‌ای گلیکوزن است که تحت عنوان بیماری فون ژیرکه یا نوع ۱ مورد اشاره قرار می‌گیرد و نتیجه کمبود گلوکز ۶- فسفاتاز در کبد، مخاط روده و کلیه است. لذا تشخیص براساس بیوپسی امکان‌پذیر می‌باشد. مبتلایان به این بیماری ممکن است فاقد خود گلوکز ۶- فسفاتاز (نوع Ia) یا انتقال‌دهنده گلوکز ۶- فسفاتاز (نوع Ib) (شکل- ۳۷-۱۵ را ببینید) باشند. کمبود گلوکز ۶- فسفاتاز در حدود یک در ۲۰۰,۰۰۰ افراد دیده شود و به‌صورت یک صفت اتوزومال مغلوب انتقال داده می‌شود. این بیماری به‌صورت هیپوگلیسمی، اسیدمی لاکتیک، هیپرلیپیدمی، و هیپراوریسمی همراه با آرتریت تقریبی نمایان می‌شود. هیپوگلیسمی ناشناخته نتیجه کمبود گلوکز ۶- فسفاتاز است. کبد این بیماران با فعالیت آنزیم شاخه‌شکن گلیکوزن مقداری گلوکز آزاد می‌کند. اسیدمی لاکتیک به این دلیل رخ می‌دهد که کبد نمی‌تواند به شکل مؤثری گلوکونئوز را انجام دهد و در پاسخ به گلوکاگون میزان نامناسبی اسید لاکتیک تولید می‌کند. این هورمون می‌بایست سبب آزادسازی گلوکز بدون تولید لاکتات شود؛ هرچند، به‌دلیل کمبود گلوکز ۶- فسفاتاز، حالت عکس رخ می‌دهد. هیپراوریسمی ممکن است در نتیجه افزایش تجزیه پورین در کبد، هیپرلیپیدمی به‌دلیل افزایش دسترسی به اسید لاکتیک^۱ برای لیپوژنز و افزایش به‌حرکت‌درآمدن لیپید از بافت چربی به‌دلیل میزان بالای کاتکول‌آمین در پاسخ به هیپوگلیسمی رخ دهد. این تظاهرات را می‌توان به میزان زیادی با فراهم‌سازی کربوهیدرات در سرتاسر روز و پیشگیری از هیپوگلیسمی کاهش داد. در هنگام خواب عمیق این کار را می‌توان از طریق انفوزیون کربوهیدرات به‌داخل روده از طریق لوله بینی- معده‌ای انجام داد.

بیماری پمپ (OMIM۲۳۲۳۰۰)

بیماری ذخیره‌ای گلیکوزن نوع II یا بیماری پمپ به‌واسطه عدم وجود α-۱,۴-گلوکوزیداز (یا اسید مالتاز) رخ می‌دهد که به‌طور طبیعی در

لیوزوم‌ها وجود دارد. این نقص منجر به تجمع گلیکوزن اساساً در لیوزوم‌های تمامی بافت‌ها می‌شود. این موضوع قدری تعجب‌برانگیز است، ولی لیوزوم‌ها ذرات گلیکوزن را برداشت می‌کنند و در صورت نداشتن ظرفیت هیدرولیز، دچار نقص در فعالیت‌های دیگر می‌شوند. از آنجایی که سایر مسیرهای تجزیه‌ای متابولیسم گلیکوزن سالم هستند، اختلالات متابولیکی همانند حالتی که در بیماری فون ژیرکه وجود دارد، مشاهده نمی‌گردند. هیپوتونی شدید، بزرگی وسیع قلب، و کاردیوپاتی و مرگ در نتیجه نارسایی قلبی، معمولاً در ماه‌های ابتدایی زندگی، دیده می‌شوند. شکل با شروع در بالغین منجر به ضعف عضلانی شدید، به‌خصوص در عضلات تنفسی (دی‌اگرام) همراه با مرگ، اغلب به‌دلیل عدم کفایت تنفسی، می‌شود.

بیماری کری (OMIM۲۳۲۴۰۰)

بیماری ذخیره‌ای گلیکوزن نوع III یا بیماری کری در نتیجه کمبود آنزیم شاخه‌شکن گلیکوزن به‌وجود می‌آید. به‌دلیل اینکه فقط شاخه‌های خارجی توسط فسفریلاز قابل برداشت هستند، گلیکوزن تجمع می‌یابد. بزرگی کبد دیده می‌شود، ولی با افزایش سن کاهش می‌یابد. تظاهرات بالینی مشابه ولی بسیار ملایم‌تر از مبتلایان به بیماری فون ژیرکه می‌باشند، زیرا گلوکونئوز تحت تأثیر قرار نگرفته و هیپوگلیسمی و عوارض آن کمتر است.

بیماری مک‌آردل (OMIM۲۳۲۶۰۰)

بیماری ذخیره‌ای گلیکوزن نوع V یا بیماری مک‌آردل در نتیجه عدم وجود فسفریلاز به‌وجود می‌آید. بیماران از کرامپ‌های عضلانی وسیع رنج می‌برند و قادر به انجام فعالیت شدید نیستند که دلیل آن احتمالاً عدم قابلیت مصرف ذخایر گلیکوزن عضلانی برای عضله در حال فعالیت است. لذا به‌دنبال فعالیت، افزایش طبیعی لاکتات پلاسما (آزادشده از عضله) وجود ندارد. عضلات احتمالاً به‌دلیل منبع انرژی ناکافی و تجمع گلیکوزن، دچار آسیب می‌شوند. آزادسازی کراتین کیناز، آلدولاز و میوگلوبین از عضله معمول می‌باشد؛ افزایش مقادیر این پروتئین‌ها در خون، وجود یک ناهنجاری عضلانی را مطرح می‌کند.

۱. به نظر می‌رسد «افزایش دسترسی به استیل کوآ» صحیح‌تر است. مترجم

با فعالیت تعاونی و تکراری فسفریلاز و آنزیم شاخه‌شکن، گلیکوژن به‌طور کامل به گلوکز ۱-فسفات و گلوکز تجزیه می‌شود. بیماری‌های ذخیره گلیکوژن زمانی به‌وجود می‌آیند که این آنزیم‌ها دچار نقص شوند. یک مولکول متوسط گلیکوژن به ازاء تولید یک مولکول گلوکز آزاد حاصل از آنزیم شاخه‌شکن، تولید حدود ۱۲ مولکول گلوکز ۱-فسفات با فعالیت فسفریلازی می‌کند.

مسیر دیگری، البته با اهمیت کمی کمتر، برای تجزیه گلیکوژن وجود دارد که وابسته به گلوکوزیدازهای موجود در لیزوزوم‌ها است. گلیکوژن در هنگام نوسازی طبیعی اجزاء داخل سلولی که قرار است تخریب شوند، وارد لیزوزوم‌ها می‌شود. ناتوانی در تجزیه گلیکوژن برداشت‌شده لیزوزوم‌ها، سبب مشکل بالینی جدی می‌شود که در ارتباط بالینی ۱۱-۱۵ شرح داده شده است.

برای گلیکوژن نیاز به آنزیم‌های بی‌همتایی است

اولین واکنش (شکل ۵۱-۱۵) مربوط به گلوکوکیناز در کبد و هگزوکیناز در بافت‌های محیطی است.



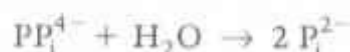
سپس فسفوگلوکوموتاز تولید گلوکز ۱-فسفات می‌کند.



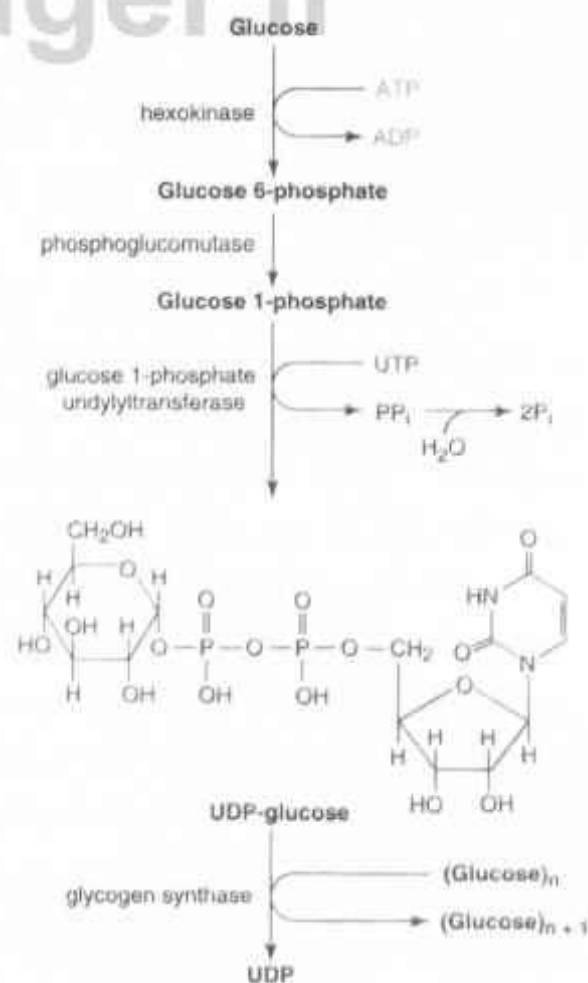
در ادامه، گلوکز ۱-فسفات اوریدیل ترانسفراز تولید UDP-گلوکز می‌کند.



طی واکنش اخیر تولید UDP-گلوکز، مولکول گلوکز فعال‌شده، می‌شود که از آن گلیکوژن قابل سنتز می‌باشد. با هیدرولیز پیروفسفات به فسفات معدنی توسط پیروفسفاتاز، تولید UDP-گلوکز از نظر انرژی مساعد می‌شود.

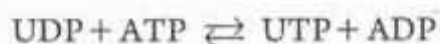


سپس گلیکوژن سنتاز بخش گلوکوزیل فعال‌شده UDP-گلوکز را به کربن ۴ یک ریشه گلوکوزیل در زنجیر در حال رشد گلیکوژن انتقال می‌دهد تا یک پیوند گلیکوزیدی در محل گروه هیدروکسیل کربن ۱ قند فعال‌شده به‌وجود آید. همیشه انتهای احیاءکننده گلوکز (کربن ۱)، یک آلدئید که می‌تواند طی اکسیداسیون خود به یک اسید کربوکسیلیک، ترکیبات دیگر را احیاء کند (به انتهای غیراحیاءکننده (کربن ۴ یک ریشه گلوکوزیل) زنجیر گلیکوژن اتصال می‌یابد. بر این اساس، هر مولکول گلیکوژن می‌بایست یک انتهای احیاءکننده آزاد داشته باشد که در داخل هسته مرکزی آن قرار داده شده است. درحقیقت گلیکوژن فاقد انتهای احیاءکننده آزاد است، زیرا تنها گروه آلدئیدی که می‌تواند پتانسیل

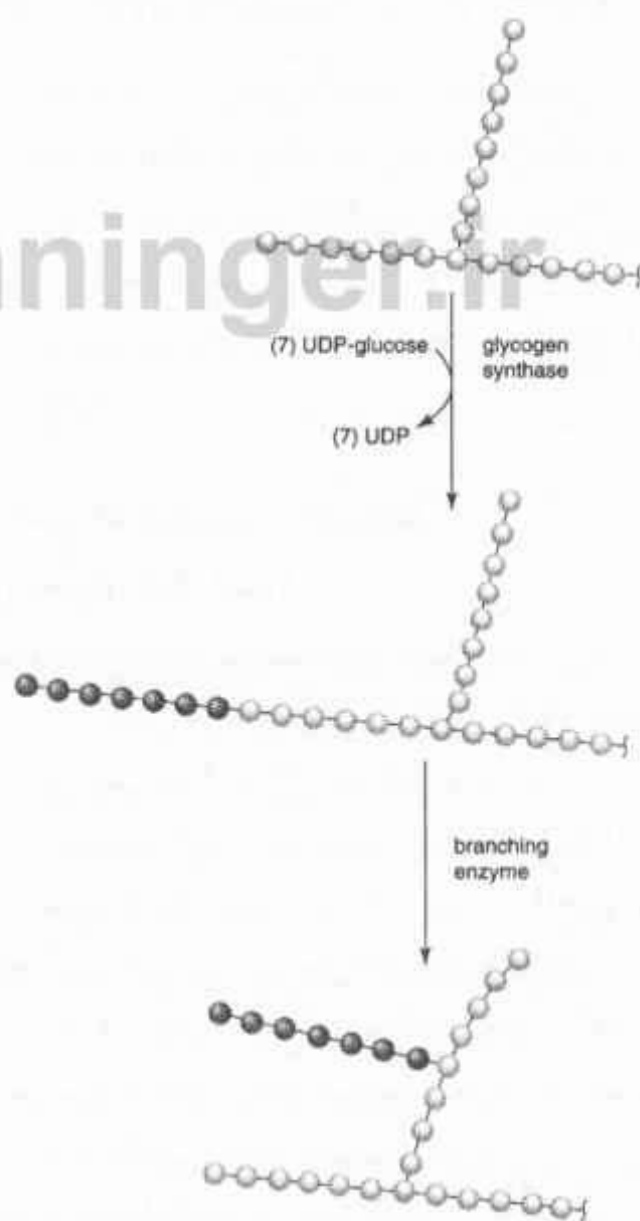


شکل ۵۱-۱۵ مسیر گلیکوژنز

آزاد بودن را داشته باشد، اتصال کووالان به پروتئینی به نام گلیکوژنین در داخل هسته مرکزی آن دارد (در ص ۸۶۱ شرح داده شده است). UDP که به عنوان یک محصول واکنش گلیکوژن سنتاز تولید می‌شود، توسط نوکلئوزید دی فسفات کیناز به UTP تبدیل می‌گردد.

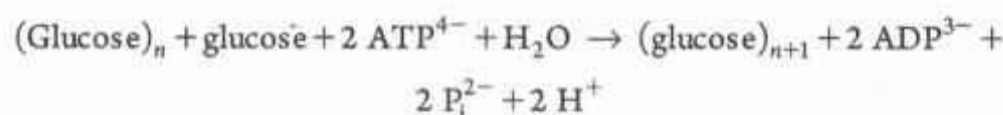


گلیکوژن سنتاز قادر به ایجاد اتصالات α -۱،۶-گلیکوژیدی نیست. وقتی این آنزیم به تنهایی کار کند، فقط تولید آمیلوز خواهد شد که پلیمری از یک زنجیر مستقیم گلوکز با اتصالات α -۱،۴-گلیکوژیدی می‌باشد. وقتی یک زنجیر آمیلوز با حداقل ۱۱ ریشه تولید شد، یک آنزیم شاخه‌ساز^۱، تحت عنوان آنزیم شاخه‌ساز α -۱،۴-گلوکان، یک بلوک با حدود ۷ ریشه گلوکز را از زنجیر در حال رشد برداشت نموده و با ایجاد یک اتصال α -۱،۶ به زنجیر دیگر انتقال می‌دهد (شکل ۱۵-۵۲). شاخه جدیدی می‌بایست به فاصله

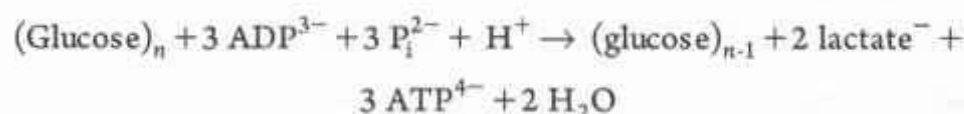


شکل ۱۵-۵۲ عمل هماهنگ گلیکوژن سنتاز و آنزیم شاخه‌ساز گلیکوژن برای گلیکوژن لازم است. عمل آنزیم شاخه‌ساز گلیکوژن.

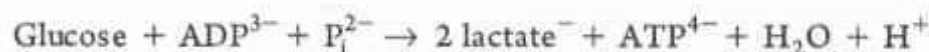
حداقل چهار ریشه گلوکوزیل از نزدیک‌ترین نقطه شاخه ایجاد شود. لذا ایجاد ساختمان شدیداً شاخه‌دار گلیکوژن نیاز به فعالیت‌های هماهنگ گلیکوژن سنتاز و آنزیم شاخه‌ساز دارد. معادله کلی موازنه‌شده برای سنتز گلیکوژن به صورت زیر می‌باشد



همان‌طور که قبلاً اشاره شد، ترکیبی از گلیکوژنولیز و گلیکولیز سبب تولید سه مولکول ATP به ازاء هر ریشه گلیکوزیل می‌شود.



بنابراین ترکیبی از گلیکوژنز و تجزیه گلیکوژن به لاکتات تنها تولید یک مولکول ATP می‌کند.



هرچند، به یاد داشته باشید که سنتز و تجزیه گلیکوژن به‌طور طبیعی در زمان‌های مختلفی در سلول انجام می‌شوند. برای مثال، فیبرهای عضلات صاف گلیکوژن را در زمان استراحت وقتی که میزان گلوکز زیاد است و نیازی به ATP برای فعالیت عضلانی نیست، می‌سازند. سپس گلیکوژن طی دوره فعالیت مصرف می‌شود. با وجود اینکه ذخیره گلوکز به شکل گلیکوژن زیاد کارآمد نیست، ولی مخزن سوختی را در اختیار سلول قرار می‌دهد که می‌تواند سریعاً مورد استفاده قرار گیرد.

جنبه‌های اختصاصی گلیکوژنولیز و گلیکوژنز

چرا گلیکوژن شکل ذخیره‌ای گلوکز است؟

این واقعیت که گلیکوژن یک مخزن سوخت خوب است، نشان می‌دهد که چرا ما گلیکوژن را در کبد و عضله سنتز و ذخیره می‌کنیم. ولی چرا ما تمامی گلوکز اضافه خود را به چربی به جای گلیکوژن تبدیل نمی‌کنیم؟ حداقل سه دلیل وجود دارد: (۱) اسیدهای چرب نمی‌توانند به سرعت آزادسازی گلوکز از گلیکوژن، از چربی آزاد شوند، (۲) چربی نمی‌تواند به عنوان سوخت در غیاب اکسیژن مورد استفاده قرار گیرد، و (۳) چربی نمی‌تواند به گلوکز تبدیل گردد تا مقادیر گلوکز خون مورد نیاز مغز حفظ کند. چرا گلوکز به شکل گلوکز آزاد به داخل سلول پمپ نشده و تا زمان نیاز ذخیره نمی‌گردد؟ چرا با ATP تولید پلیمر گلوکز می‌شود؟ مشکل این است که گلوکز از نظر اسموتیک فعال است. «پمپ» گلوکز به داخل سلول در برابر یک شیب غلظتی نیاز به مصرف ATP دارد، و برای رسیدن به ذخیره گلوکز معادل با محتوای معمول گلیکوژن کبدی لازم است غلظت آن در سلول‌های کبدی به حدود ۴۰۰ mM برسد. تجمع این میزان گلوکز سبب ورود میزان قابل توجهی آب

خواهد شد که نتیجه آن لیز اسموتیک سلول می‌باشد، مگر اینکه این میزان با خروج مقداری از ترکیبات دیگر دارای فعالیت اسموتیک از سلول متعادل گردد. با فرض جرم یک مولکول گلیکوژن در حدود 10^6 Da، میزان 400 mM گلوکز به شکل مؤثری با غلظت گلیکوژن تنها $0.1 \mu\text{M}$ ذخیره می‌شود. لذا ذخیره گلوکز به صورت گلیکوژن، هیچ مشکل اسموتیکی برای سلول به وجود نمی‌آورد.

گلیکوژن به عنوان یک پرایمر برای سنتز گلیکوژن لازم است

همانند سنتز DNA، برای سنتز گلیکوژن نیاز به یک پرایمر می‌باشد. ولی نیاز به الگو نمی‌باشد. خود گلیکوژن پرایمر معمول است، زیرا سنتز گلیکوژن همراه با افزودن واحدهای گلوکوزیل به مولکول‌های هسته مرکزی گلیکوژن می‌باشد که تقریباً به شکل ثابتی در سلول‌ها وجود دارد. نواحی خارجی‌تر مولکول‌های گلیکوژن، در مقایسه با هسته مرکزی داخلی، سریع‌تر برداشت و دوباره سنتز می‌شوند. گلیکوژن موجود در سلول اغلب با فعالیت مرکب گلیکوژن فسفریلاز و آنزیم شاخه‌شکن برداشت می‌گردد، ولی به ندرت قبل از صرف مجدداً توسط فرد محو می‌شود، و گلیکوژن سنتاز و آنزیم شاخه‌ساز دوباره آن را می‌سازند. سؤالی که مطرح می‌شود این است که چرا گلیکوژن یک مولکول شاخه‌دار با تنها یک انتهای شروع واقعی (اولین ریشه گلوکز شروع‌کننده) است، درحالی‌که شاخه‌های متعددی از آن به واحدهای گلیکوژیل غیراحیاءکننده ختم می‌شوند. پاسخ این است که بدین ترتیب جایگاه‌های متعددی برای حمله گلیکوژن فسفریلاز به یک مولکول گلیکوژن بالغ فراهم می‌شود و همین تعداد نیز برای افزودن واحدهای گلیکوژیل توسط گلیکوژن سنتاز وجود دارد. در صورتی‌که سلول‌ها α -آمیلاز را سنتز می‌کردند که یک پلیمر بدون شاخه گلوکز است، تنها یک انتهای غیراحیاءکننده در مولکول وجود می‌داشت. این موضوع سبب می‌شد تا تجزیه و سنتز گلیکوژن بسیار آهسته شود. گلیکوژن فسفریلاز و گلیکوژن سنتاز در ارتباط محکم با گرانول‌های گلیکوژن هستند و دسترسی ساده‌ای به قندهای غیراحیاءکننده موجود در انتهای شاخه‌ها دارند. این حالت در بیماری لا فوراً^۱ دیده نمی‌شود که یک صرع میوکلونوس است که با تجمع رسوبات گلیکوژن کم انشعاب تحت عنوان اجسام لا فوراً^۲ مشخص می‌گردد (یک نگاه دقیق‌تر ۷-۱۵).

برای سنتز گلیکوژن نیاز به یک پرایمر می‌باشد، زیرا گلیکوژن سنتاز قادر به شروع سنتز گلیکوژن با یک مولکول واحد گلوکز به عنوان گیرنده و یک ریشه گلیکوژیل فعال شده از UDP-گلوکز نیست. گلیکوژن سنتاز یک K_m بسیار پایین برای مولکول‌های بزرگ گلیکوژن دارد و بنابراین به راحتی ریشه‌های گلیکوژیل را اضافه می‌کند تا مولکول‌های حتی بزرگتر گلیکوژن را تولید کند. هرچند، هر چه مولکول گلیکوژن کوچکتر و کوچکتر می‌شود، K_m آن بزرگتر و بزرگتر می‌گردد، طوری‌که گلوکز در غلظت فیزیولوژیک خود

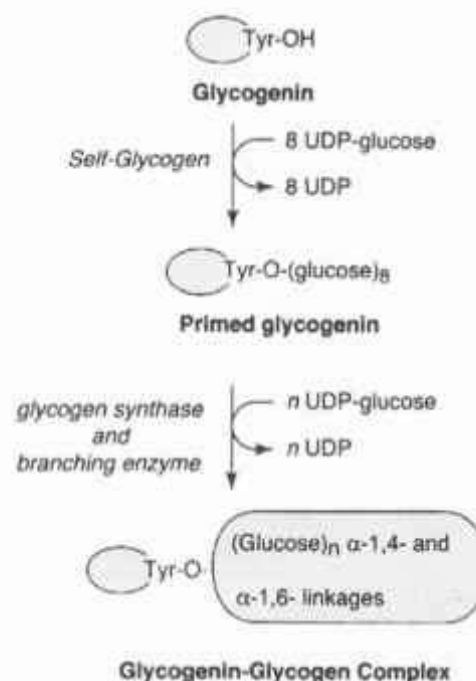
یک نگاه دقیق‌تر ۷-۱۵

گلیکوژن فسفریله و بیماری لا فوراً

بیماری لا فوراً ناشی از نقص در ژن لا فورین^۱ است که به عنوان یک فسفاتاز ریشه‌های فسفات را از گلیکوژن فسفریله برداشت می‌کند. به شکل تعجب‌آوری، قبل از مطالعه بر روی مکانیسم مسئول بیماری لا فوراً، مشخص نشده بود که گلیکوژن فسفریله می‌شود. هنوز مشخص نیست که چطور این اتفاق می‌افتد و آیا هدفی برای آن وجود دارد. گلیکوژن جداشده از موش‌های خانگی مبتلا به بیماری لا فوراً نسبت به گلیکوژن جداشده از موش‌های خانگی نوع وحشی، کمتر منشعب ولی با شدت بیشتری فسفریله می‌باشد. این موضوع مطرح می‌کند که وجود گروه‌های فسفات بر روی گلیکوژن از طریق مهار آنزیم شاخه‌ساز، سبب تسریع در تولید اجسام لا فوراً می‌شود.

1. Laforin

نمی‌تواند به عنوان یک پرایمر عمل کند. لذا گاهی گفته می‌شود که گلیکوژن نامیرا است؛ یعنی، احتمالاً مقداری گلیکوژن از یک نسل سلولی به نسل سلولی دیگر انتقال می‌یابد تا گلیکوژن سنتز شود. هرچند، پلی‌پپتیدی با ۳۳۲ اسید آمینه تحت عنوان گلیکوژنین به عنوان پرایمر برای گلیکوژن سنتاز عمل می‌کند. گلیکوژنین خود یک آنزیم گلیکوزیله‌کننده است که از UDP-گلوز برای اتصال گلوز به یکی از ریشه‌های تیروزین خود استفاده می‌کند (شکل ۵۳-۱۵). گلیکوژنین با کاتالیز افزودن هفت ریشه گلیکوزیل با اتصالات α -۱,۴ یک زنجیر از ریشه‌های گلیکوزیل بر روی خود به وجود می‌آورد. سپس گلیکوژنین گلیکوزیله به عنوان یک پرایمر برای سنتز گلیکوژن توسط گلیکوژن سنتاز عمل می‌کند. افسوس، گلیکوژن نامیرا نیست.



شکل ۵۳-۱۵ گلیکوژنین پرایمری را برای سنتز گلیکوژن توسط گلیکوژن سنتاز فراهم می‌کند. Tyr یک ریشه تیروزین از گلیکوژنین را نشان می‌دهد.

گلیکوژن سنتز خود را محدود می‌کند

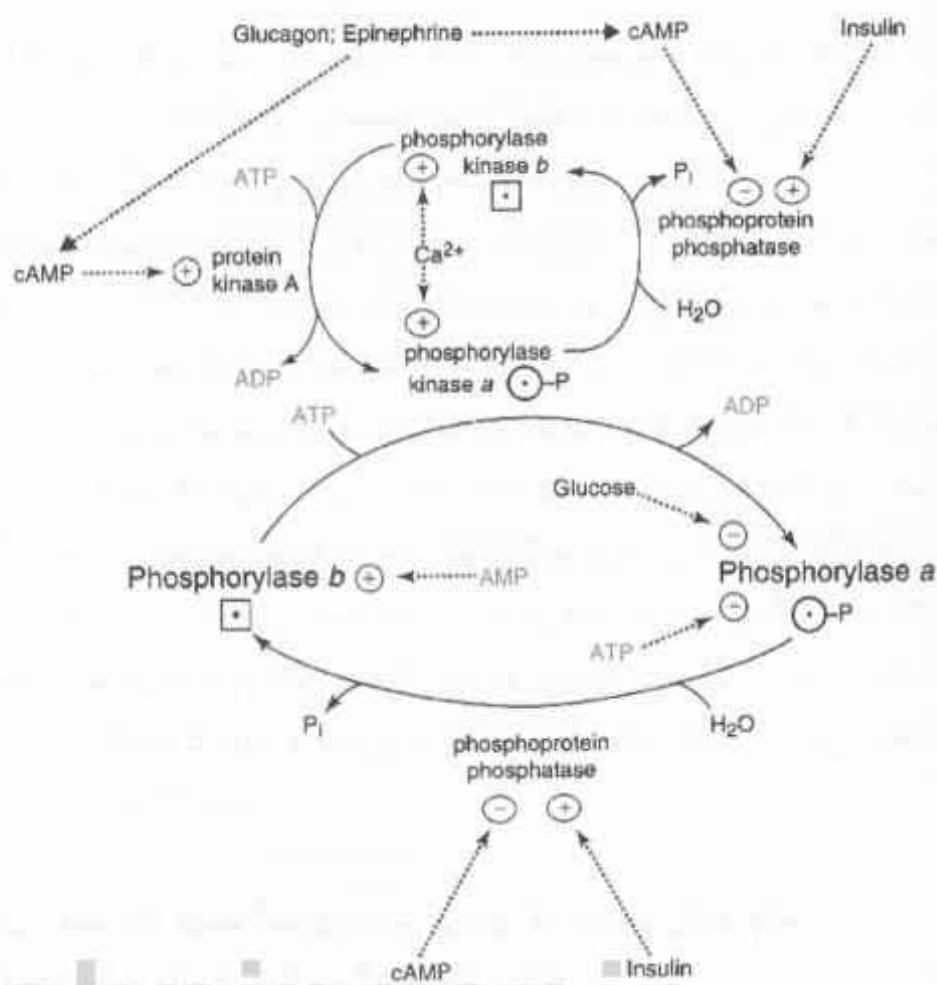
در صورتی که با بزرگتر شدن مولکول گلیکوژن، گلیکوژن سنتاز کارآمدتر می‌شود، آنگاه به چه طریقی این توپ قندی کوتاه می‌گردد؟ سلول‌های چربی یک ظرفیت تقریباً نامحدود برای انباشتن چربی دارند، زیرا سلول چربی کار دیگری ندارد که انجام دهد. سلول‌های عضلانی در فعالیت مکانیکی شرکت دارند و سلول‌های کبدی در فرایندهای متعددی غیر از سنتز گلیکوژن همکاری دارند. حتی در موارد گلوز اضافی، لازم است به طریقی تجمع داخل سلولی گلیکوژن محدود شود. خود گلیکوژن با مکانیسمی سبب مهار گلیکوژن سنتاز می‌شود که در ادامه به آن اشاره خواهد شد.

سنتز و تجزیه گلیکوژن شدیداً تنظیم می‌شود

گلیکوژن سنتاز و گلیکوژن فسفریلاز آنزیم‌های تنظیمی به ترتیب سنتز و تجزیه گلیکوژن هستند. هر دوی این آنزیم‌ها واکنش‌های غیرتعادلی را کاتالیز می‌کنند و هر دو در معرض کنترل توسط افکتورهای آلوستریک و تغییر کووالان قرار دارند.

تنظیم گلیکوژن فسفریلاز

گلیکوژن فسفریلاز توسط AMP فعال و توسط گلوز و ATP مهار می‌شود (شکل ۵۴-۱۵). کنترل توسط این افکتورهای آلوستریک با کنترل بسیار ماهرانه از طریق تغییر کووالان یکپارچه می‌شود. فسفریلاز به شکل فعال *a* یا غیرفعال *b* وجود دارد. این اشکال توسط فسفریلاز کیناز و فسفوپروتئین فسفاتاز به یکدیگر تبدیل می‌شوند. یک تغییر کونفورماسیونی حاصل از فسفریلاسیون سبب ایجاد یک حالت کاتالیتیکی فعال‌تر می‌شود. فسفریلاز غیرفسفریله که به شکل *b* وجود دارد، فعالیت کمی دارد و به میزان زیادی توسط AMP تحریک می‌شود. این افکتور اثر فعال‌سازی کمی بر روی فسفریلاز *a* از قبل فعال شده دارد. لذا یک مکانیسم به واسطه AMP برای بای‌پس تنظیم به طریق تغییر کووالان وجود دارد.



شکل ۵۴-۱۵ تنظیم گلیکوژن فسفریلاز به طریق تغییر کووالان و افکتورهای آلوستریک. گلیکوژن فسفریلاز و فسفریلاز کیناز با فسفریلاسیون از شکل غیرفعال b به شکل فعال a تبدیل می‌شود.

www.Lehninger.ir

فسفریلاز کیناز سبب فسفریلاسیون و فعال‌سازی فسفریلاز می‌شود (شکل ۵۴-۱۵) و خودش در معرض تنظیم به واسطه فسفریلاسیون-دفسفریلاسیون قرار دارد. پروتئین کیناز A فسفریلاز کیناز را فسفریله و فعال می‌کند؛ فسفوپروتئین فسفاتاز آن را دفسفریله و غیرفعال می‌سازد. فسفریلاز کیناز کمپلکسی (۱/۳ میلیون Da) متشکل از چهار زیرواحد مختلف می‌باشد که در هر کمپلکس آن از هر زیرواحد چهار نسخه وجود دارد ($\alpha_4\beta_4\gamma_4\delta_4$). فعالیت کاتالیتیک مربوط به زیرواحد γ می‌باشد؛ زیرواحدهای α ، β و γ فعالیت تنظیمی دارند. در هنگام تبدیل شکل غیرفعال b به شکل فعال a، زیرواحدهای α و β فسفریله می‌شوند. پروتئین کیناز A تنها از طریق فسفریلاسیون و فعال‌سازی فسفریلاز کیناز، بر روی فسفریلاز اثر می‌گذارد. لذا برای فعال‌سازی فسفریلاز در پاسخ به پیام‌های وابسته به cAMP، سیستمی متشکل از دو چرخه وجود دارد.

زیرواحد δ پروتئین تنظیمی اتصال به Ca^{2+} ، کالمودولین است (ص ۶۷۱). این زیرواحد در سلول‌ها به شکل آزاد وجود دارد و اتصال محکم به کمپلکس‌های آنزیمی برقرار می‌کند. این پروتئین به عنوان یک گیرنده Ca^{2+} در سلول‌ها عمل می‌کند و به تغییر غلظت داخل سلولی Ca^{2+} پاسخ می‌دهد و بر روی فعالیت سیستم‌های آنزیمی متعددی تأثیر می‌گذارد. اتصال Ca^{2+} به کالمودولین سبب فعال‌تر شدن فسفریلاز کیناز می‌شود. همان‌طور که در شکل ۵۵-۱۵ نشان داده شده است، Ca^{2+} یک فعال‌گر هم فسفریلاز کیناز a و هم

فسفریلاز کیناز b می باشد. برای حداکثر فعال سازی فسفریلاز کیناز نیاز به فسفریلاسیون ریشه های سرین اختصاصی به همراه تعامل Ca^{2+} با کالمودولین می باشد. این یکی از راه های عمل Ca^{2+} به عنوان پیامبر دوم فعالیت هورمونی می باشد.

فعال سازی فسفریلاز کیناز به طریق فسفریلاسیون و Ca^{2+} یک اثر اساسی بر فعالیت گلیکوژن فسفریلاز دارد. هرچند، واضح است که مهار فسفوپروتئین فسفاتاز که هم فسفریلاز کیناز و هم گلیکوژن فسفریلاز را تعدیل می کند، می تواند همان اثر را داشته باشد. از اینرو، کنترل نهایی گلیکوژن فسفریلاز مستلزم تنظیم متقابل فعالیت های فسفوپروتئین فسفاتازی و فسفریلاز کینازی است. تنظیم فعالیت فسفوپروتئین فسفاتازی با همکاری cAMP انجام می شود. هورمون هایی نظیر گلوکاگون و اپی نفرین که میزان cAMP را افزایش می دهند، فعال سازی گلیکوژن فسفریلاز را از طریق فعال سازی پیام رسانی فسفریلاز کیناز و غیرفعال سازی فسفوپروتئین فسفاتاز تسریع می کنند. انسولین، از طریق یک آبشار پیام رسانی به واسطه کینازها، با تسریع در فعال سازی فعالیت فسفوپروتئین فسفاتاز، اثر مخالف بر فسفریلاز دارد.

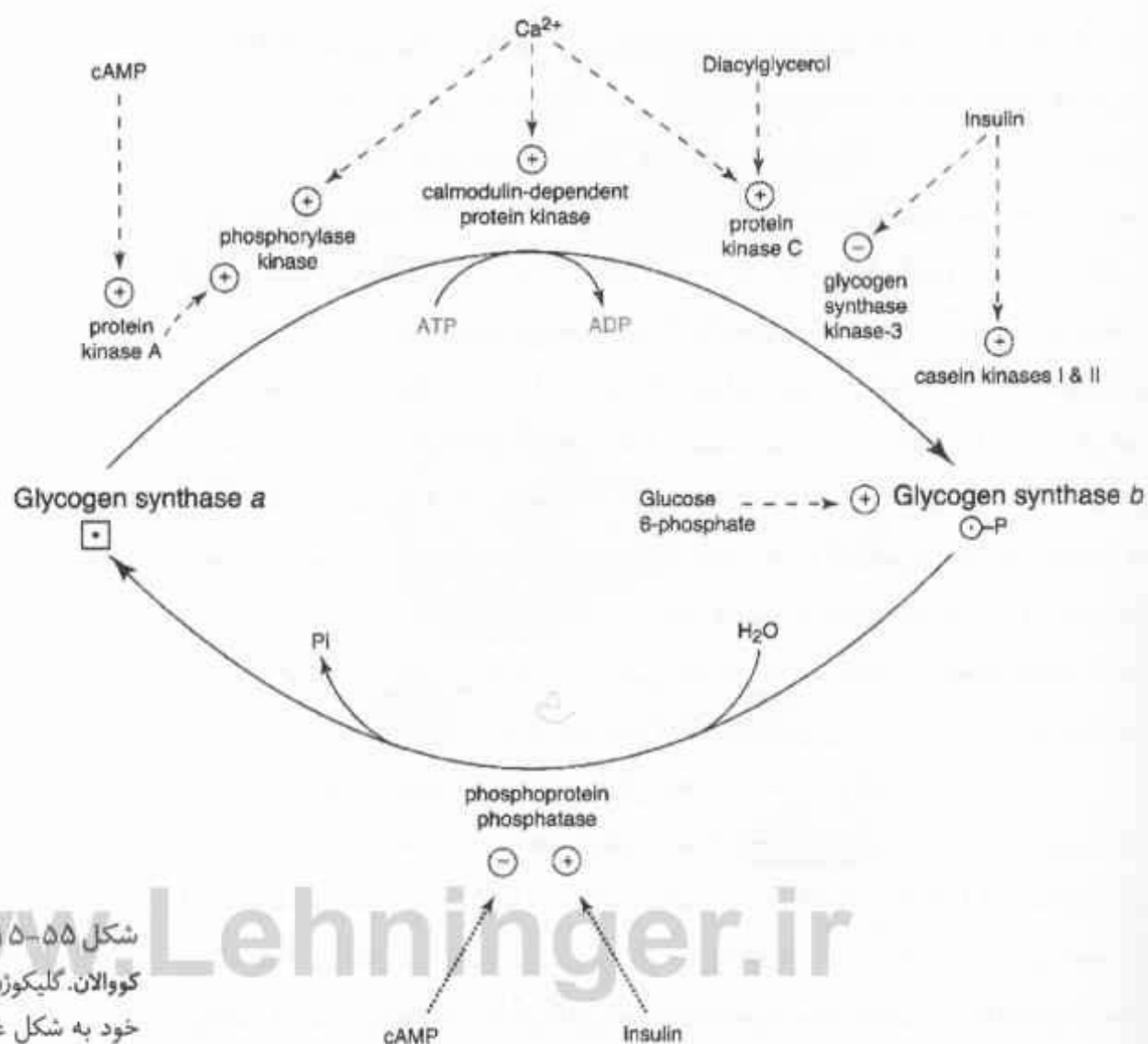
گلیکوژن فسفریلاز توسط آبشاری تنظیم می شود که به میزان زیادی یک

پیام کوچک را به یک اثر بسیار بزرگ تقویت می کند

سیستم کنترلی دوچرخه ای جهت فسفریلاسیون گلیکوژن فسفریلاز سبب تقویت بسیار زیاد یک پیام ابتدایی بسیار کوچک می شود. فعال سازی آدنیلات سیکلاز توسط یک مولکول اپی نفرین سبب تولید مولکول های متعدد cAMP می شود. هر مولکول cAMP یک مولکول پروتئین کیناز A را فعال می کند که به نوبه خود با فسفریلاسیون تعداد زیادی مولکول فسفریلاز کیناز را فعال و تعداد زیادی مولکول فسفوپروتئین فسفاتاز را غیرفعال می کند. به نوبه خود فسفریلاز کیناز تعداد بسیاری زیادی از مولکول های گلیکوژن فسفریلاز را فسفریله می کند که بعداً هر کدام از آنها فسفرولیز تعداد زیادی پیوندهای گلیکوزیدی گلیکوژن را کاتالیز می کند. لذا یک سیستم تقویتی وجود دارد که در آن پیام حاصل از چند مولکول هورمون به تعداد زیادی مولکول گلوکز ۱- فسفات ازدیاد می یابد. در صورتی که هر مرحله یک فاکتور ازدیادی ۱۰۰ داشته باشد، آنگاه طی چهار مرحله، تقویت ۱۰۰ میلیون برابر حاصل می شود! این سیستم آنقدر سریع عمل می کند که تمامی گلیکوژن ذخیره شده فیبرهای عضله سفید می تواند ظرف چند ثانیه به گلوکز ۶- فسفات تبدیل شوند.

تنظیم گلیکوژن ستاز

گلیکوژن ستاز می بایست در هنگام گلیکوژنز فعال و در زمان گلیکوژنولیز غیرفعال باشد. گلوکز ۱- فسفات اوریدیل ترانسفراز و نوکلئوزید دی فسفات کیناز یک چرخه بیهوده را به وجود می آورند که همراه با معادله کلی $H_2O + ATP \leftarrow P_i + ADP$ می باشد. از این رو،



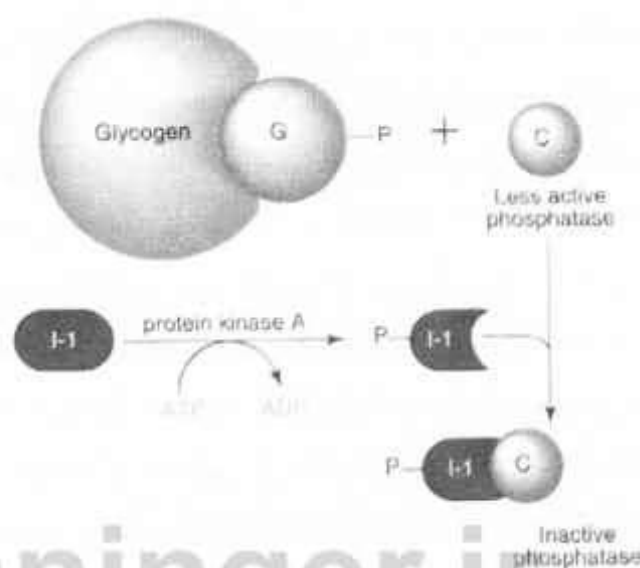
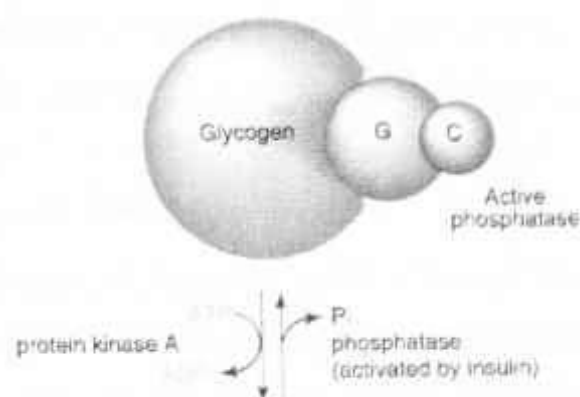
شکل ۱۵-۵۵ تنظیم گلیکوژن سنتاز به طریق تغییر کووالان. گلیکوژن سنتاز با فسفریلاسیون از شکل فعال *a* خود به شکل غیرفعال *b* تبدیل می‌شود.

لازم است در زمان فعال بودن گلیکوژن فسفریلاز، گلیکوژن سنتاز غیرفعال باشد و برعکس. فعال‌سازی گلیکوژن سنتاز توسط G6P بستگی به وضعیت فسفریلاسیون آن دارد (شکل ۱۵-۵۵). گلیکوژن سنتاز به یکی از دو شکل فسفریله «D» و غیرفسفریله «I» وجود دارد که برای فعالیت به ترتیب وابسته و مستقل از وجود G6P می‌باشند. شکل D با شکل *b* یا غیرفعال آنزیم، و شکل I با شکل *a* یا فعال آنزیم در ارتباط است. فسفریلاسیون گلیکوژن سنتاز توسط چندین پروتئین کیناز کاتالیز می‌شود که خود تحت کنترل پیامبرهای دوم مربوط به هورمون‌ها، شامل cAMP، Ca^{2+} ، دی‌آسیل‌گلیسرول و احتمالاً پیامبرهای دیگری قرار دارند که می‌بایست مورد شناسایی قرار گیرند. هر پروتئین کینازی که در شکل ۱۵-۵۵ مشخص شده است، می‌تواند گلیکوژن سنتاز را فسفریله و در غیرفعال‌سازی آن همکاری کند. گلیکوژن سنتاز هموتتراپری (α_4) با جرم ۸۵ kDa است که می‌تواند بر روی حداقل سه ریشه سرین فسفریله شود. یازده پروتئین کیناز مورد شناسایی قرار گرفته است که قادر به فسفریلاسیون گلیکوژن سنتاز می‌باشند. این موضوع به شکل قابل توجهی متفاوت از گلیکوژن فسفریلاز است که با فسفریلاسیون در یک محل توسط یک کیناز اختصاصی تنظیم می‌شود.

AMP حلقوی اثرات مخالفی را بر روی فعالیت گلیکوژن سنتاز (شکل ۵۵-۱۵) و گلیکوژن فسفریلاز (شکل ۵۴-۱۵) القاء می‌کند. افزایش cAMP پیام فعال‌سازی گلیکوژن فسفریلاز و غیرفعال‌سازی گلیکوژن سنتاز را از طریق فعال‌سازی پروتئین کیناز A و مهار فسفوپروتئین فسفاتاز صادر می‌کند. Ca^{2+} نیز بر روی وضعیت فسفریلاسیون هر دو آنزیم تأثیر گذاشته و به‌طور متقابل فعالیت آنها را از طریق اثر بر روی فسفریلاز کیناز تنظیم می‌کند. دو پروتئین کیناز فعال‌شونده توسط Ca^{2+} مورد شناسایی قرار گرفته‌اند و ممکن است اهمیت فیزیولوژیکی داشته باشند. یکی از اینها یک پروتئین کیناز وابسته به کالمودولین و دیگری یک پروتئین کیناز وابسته به Ca^{2+} و فسفولیپید (پروتئین کیناز C) است. هر دو اینها گلیکوژن سنتاز را فسفریله می‌کنند، ولی هیچ‌کدام قادر به فسفریله‌نمودن گلیکوژن فسفریلاز نیستند. پروتئین کیناز C برای فعالیت کامل نیاز به فسفولیپید، دی‌آسیل‌گلیسرول، و Ca^{2+} دارد. این موضوع مورد توجه زیادی قرار دارد، زیرا عوامل تسریع‌کننده-تومور که استرهای فوربول نامیده می‌شوند، از دی‌آسیل‌گلیسرول به عنوان فعالگر فعال‌کننده آن تقلید می‌کنند. دی‌آسیل‌گلیسرول یک پیامبر دوم فعالیت هورمونی است که از طریق پروتئین کیناز C در جهت تنظیم فرایندهای سلولی متعددی عمل می‌کند.

گلیکوژن سنتاز همچنین توسط گلیکوژن سنتاز کیناز-۳، کازئین کیناز I و کازئین کیناز II فسفریله می‌شود. این کینازها در معرض تنظیم توسط cAMP یا Ca^{2+} قرار ندارند، ولی مکانیسم‌های تنظیمی اختصاصی برای آنها وجود دارد. یک آشار پیام‌رسانی انسولین منجر به فعال‌سازی پروتئین کیناز B می‌شود که گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ را با فسفریلاسیون غیرفعال می‌سازد، فعالیتی که امکان فعال‌سازی گلیکوژن سنتاز از طریق دفسفریلاسیون توسط فسفوپروتئین فسفاتاز را فراهم می‌سازد.

فسفوپروتئین فسفاتازی که گلیکوژن سنتاز b را به شکل a تبدیل می‌کند (شکل ۵۵-۱۵) به‌طریقی تنظیم می‌شود که مشابه با تنظیم گلیکوژن فسفریلاز است (شکل ۵۴-۱۵). AMP حلقوی غیرفعال‌سازی را تسریع می‌کند، در صورتی که انسولین سبب فعال‌سازی گلیکوژن سنتاز از طریق اثرات مخالف بر روی فعالیت فسفوپروتئین فسفاتازی می‌شود. به‌طور کلی، فسفوپروتئین فسفاتازها به‌صورت زیرواحدهای کاتالیتیکی مرتبط با زیرواحدهای تنظیمی وجود دارند که فعالیت آنها را کنترل می‌کنند، مشخص می‌کنند که چه سوستر (هایی) می‌توانند فسفریله شوند، و برقراری ارتباط با ساختمان‌های اختصاصی موجود در سلول را هدفمند می‌سازند. یک پروتئین تنظیمی مهم برای متابولیسم گلیکوژن، زیرواحد G یا پروتئین اتصال گلیکوژن می‌باشد. زیرواحد G هم به گلیکوژن و هم به یک زیرواحد کاتالیتیک فسفاتاز اتصال می‌یابد (شکل ۵۶-۱۵) که نتیجه افزایش 10° برابری فعالیت فسفاتاز بر روی گلیکوژن سنتاز و گلیکوژن فسفریلاز می‌باشد. هرچند، فسفریلاسیون زیرواحد G توسط پروتئین کیناز A سبب آزادسازی زیرواحد کاتالیتیک فسفاتاز می‌شود که فعالیت کمتری دارد. تعامل زیرواحد کاتالیتیک آزاد با یک پروتئین تنظیمی دیگر (تحت



شکل ۵۶-۱۵ مکانیسم تنظیم یک فسفاتاز که به گلیکوژن اتصال می‌یابد. زیرواحد اتصال به گلیکوژن G مستقیماً به گلیکوژن اتصال می‌یابد؛ زیرواحد C کاتالیتیک فسفوپروتئین فسفاتاز از طریق زیرواحد G به گلیکوژن اتصال می‌یابد؛ و مهارکننده ۱-۱ فسفریله به زیرواحد کاتالیتیک آزاد متصل می‌شود. پروتئین کیناز A فسفاتاز را یا فسفریلاسیون زیرواحد G و ۱-۱ غیرفعال می‌کند. انسولین پیام فعال‌سازی فسفاتاز به طریق تسریع در فسفریلاسیون زیرواحد G و ۱-۱ را ارسال می‌کند (نشان داده نشده است).

عنوان مهارکننده ۱) سبب مهار بیشتر فعالیت فسفاتازی می‌شود. مهار مؤثر فعالیت فسفاتازی باقیمانده نیاز به فسفریلاسیون مهارکننده ۱ توسط پروتئین کیناز A و به موجب آن ایجاد ارتباط دیگر با هورمون‌هایی دارد که میزان cAMP را افزایش می‌دهند. انسولین اثر مخالف با اثرات cAMP دارد؛ یعنی فعال‌سازی زیرواحد کاتالیتیک فسفاتاز را تسریع می‌کند.

کنترل افکتور متابولیسم گلیکوژن

برخی عضلات ذخایر گلیکوژن خود را سریعاً در پاسخ به شرایط بی‌هواری و بدون تبدیل قابل توجه فسفریلاز b به شکل a یا گلیکوژن سنتاز a به شکل b، به حرکت درمی‌آورند. احتمالاً این عمل به واسطه کنترل افکتوری انجام می‌شود که در آن میزان ATP کاهش یافته و سبب مهار کمتر فسفریلاز می‌شود؛ میزان گلوکز ۶- فسفات کاهش یافته و سبب فعال‌سازی کمتر گلیکوژن سنتاز می‌شود؛ و میزان AMP افزایش می‌یابد که سبب فعال‌سازی فسفریلاز می‌گردد. این وضعیت عضله را قادر می‌سازد تا حداقل مدت کوتاهی بتواند با استفاده از ATP تولیدی از طریق گلیکولیز گلوکز ۶- فسفات مشتق از گلیکوژن به کار ادامه دهد.

مدرك مربوط به عمل كنترل افكتور همچنين از يك سوش موش خانگي به دست آمده است كه دچار نقص در فسفریلاز كیناز عضلانی است. فسفریلاز b موجود در عضله

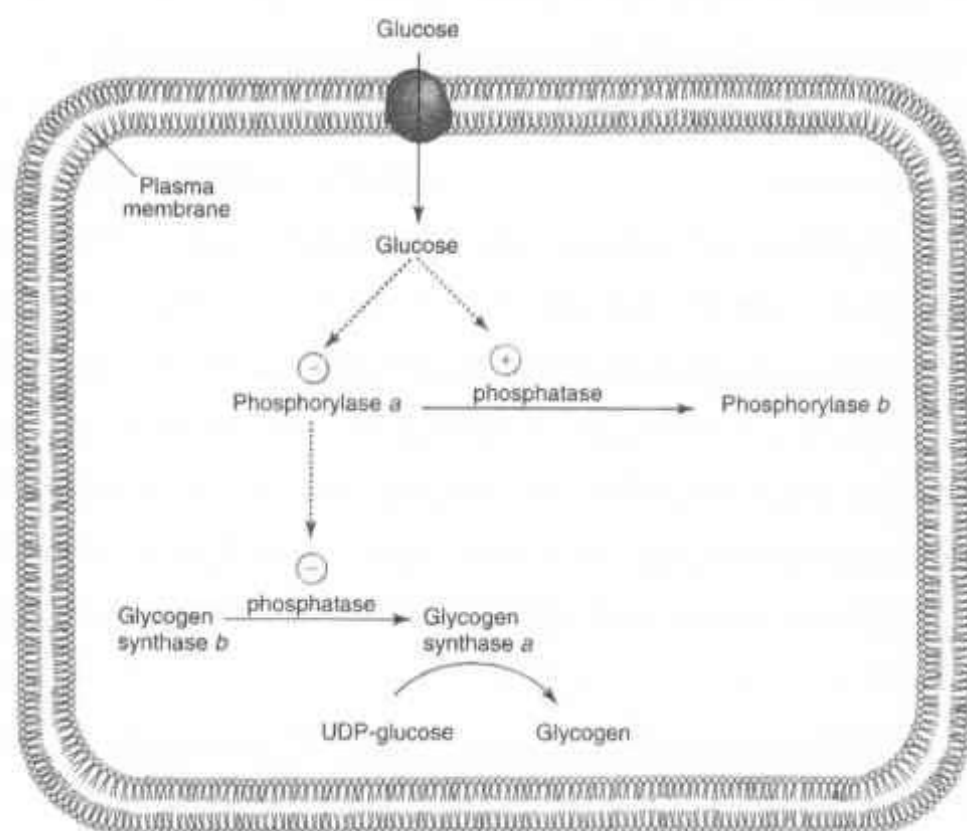
این موش نمی‌تواند به فسفریلاز α تبدیل شود. با این وجود، فعالیت سنگین منجر به تخلیه گلیکوژن عضله به دلیل تحریک فسفریلاز b توسط AMP می‌گردد.

کنترل پس‌نوردی منفی سنتز گلیکوژن توسط گلیکوژن

گلیکوژن سبب کنترل پس‌نوردی تولید خود می‌شود. با تجمع گلیکوژن در یک بافت، بخشی از گلیکوژن سنتاز که به شکل فعال α می‌باشد، کاهش می‌یابد. مکانیسم این نوع کنترل به خوبی مشخص نشده است، ولی احتمال دارد گلیکوژن شکل α را به سوسترای بهتری برای یک پروتئین کیناز تبدیل کند یا به شکل دیگر، گلیکوژن ممکن است دفسفریلاسیون گلیکوژن سنتاز b را با فسفریلاسیون فسفاتاز مهار کند. هر کدام از این مکانیسم‌ها می‌توانند در پاسخ به تجمع گلیکوژن سبب مساعدت گلیکوژن سنتاز b در حالت پایدار شود.

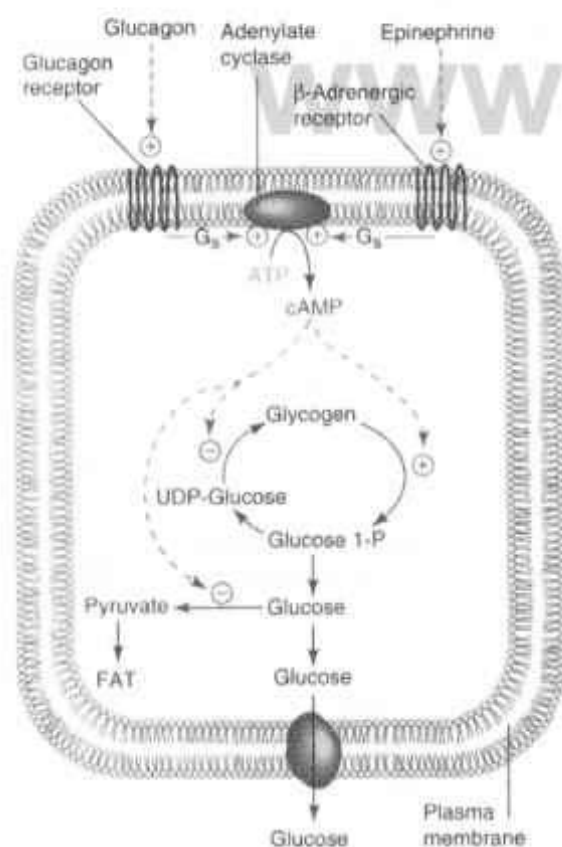
فسفریلاز α یک «گیرنده گلوکز» در کبد است

یک غذای غنی از کربوهیدرات میزان گلوکز خون و کبد را افزایش می‌دهد. مکانیسم درگیر مستلزم تحریک آزادسازی انسولین از پانکراس و اثر آن بر روی گلیکوژن فسفریلاز و گلیکوژن سنتاز کبدی می‌باشد. هرچند، به نظر می‌رسد که مکانیسم‌های مستقل از هورمون نیز در کبد مهم می‌باشند (شکل ۱۵-۵۷). مهار مستقیم فسفریلاز α توسط گلوکز احتمالاً اهمیت دارد. اتصال گلوکز به فسفریلاز شکل α فسفریلاز را به سوسترای بهتری برای دفسفریلاسیون توسط فسفوپروتئین فسفاتاز تبدیل می‌کند. لذا فسفریلاز α موجود در کبد



شکل ۱۵-۵۷ مروری بر مکانیسم‌های تحریک گلیکوژن در کبد توسط گلوکز.

به عنوان یک گیرنده داخل سلولی گلوکز عمل می‌کند. اتصال گلوکز به فسفریلاز α ، غیرفعال‌سازی آن را تسریع نموده و به موجب آن سبب مهار گلیکوکونولیز می‌گردد. این کنترل پس‌نوردهی - منفی گلیکوکونولیز توسط گلوکز لزوماً سنتز گلیکوزن را تسریع نخواهد کرد. هرچند، فسفریلاز α دفسفریلاسیون گلیکوزن سنتاز b توسط فسفوپروتئین فسفاتاز را مهار می‌کند. این اثر مهاری با تبدیل فسفریلاز α به شکل b از بین می‌رود (شکل ۱۵-۵۷). به عبارت دیگر، فسفوپروتئین فسفاتاز می‌تواند تنها بعد از دفسفریلاسیون فسفریلاز α توجه خود به گلیکوزن سنتاز b را تغییر دهد. لذا در نتیجه تعامل گلوکز با فسفریلاز α ، گلیکوزن در کبد، به جای تخریب، سنتز می‌شود. فسفریلاز α می‌تواند به عنوان «گیرنده گلوکز» در کبد عمل کند، زیرا غلظت گلوکز در کبد انعکاسی از میزان آن در خون است. این موضوع در مورد بافت‌های خارج کبدی صادق نیست. سلول‌های کبدی یک انتقال‌دهنده با ظرفیت بسیار بالا برای گلوکز (GLUT2) و یک آنزیم با $S_{0.5}$ بالا برای فسفریلاسیون گلوکز (گلوکوکیناز) دارند، درحالی‌که سیستم‌های انتقالی و فسفریلاسیون گلوکز بافت‌های غیرکبدی، گلوکز داخل سلولی را با غلظتی به مراتب کمتر از میزانی حفظ می‌کنند که برای عمل فسفریلاز α به عنوان یک «گیرنده گلوکز» لازم است.

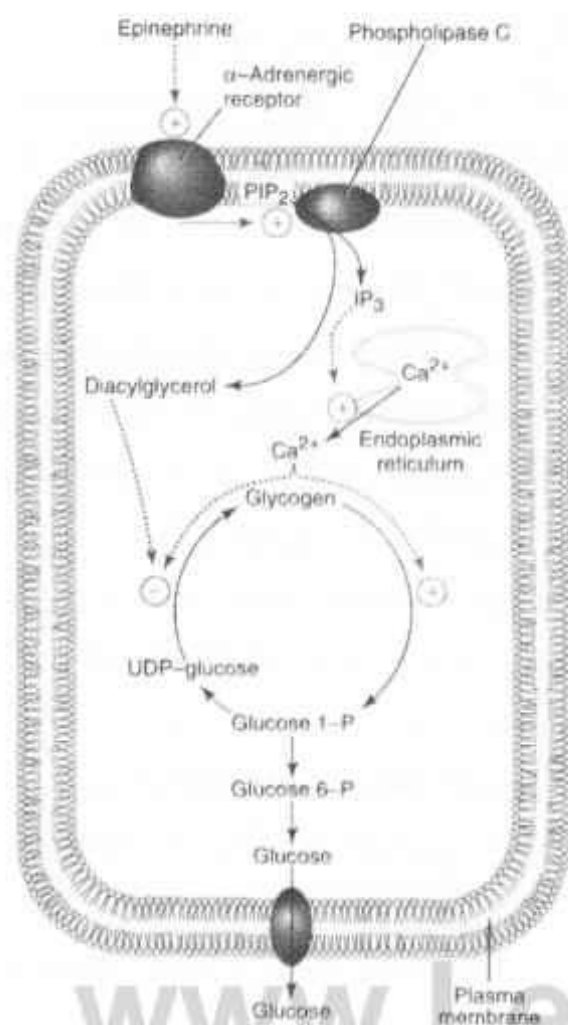


شکل ۱۵-۵۸ گلوکاگون و β -آگونیست‌ها (ای‌نفرین) از طریق حلقوی AMP سبب تحریک گلیکوکونولیز در کبد می‌شوند. توضیحات مربوط به اشکال ۱۵-۱۷ و ۱۵-۲۳ را ببینید.

کنترل هورمونی و عصبی سنتز و تجزیه گلیکوزن گلوکاگون و ای‌نفرین گلیکوکونولیز را در کبد تحریک می‌کنند

گلوکاگون در پاسخ به مقادیر پایین گلوکز خون از سلول‌های α پانکراس آزاد می‌شود. تحت این شرایط، برای مثال طی ناشتایی، گلوکاگون گلیکوکونولیز را تحریک می‌کند تا گلوکز کافی در خون برای بافت‌های وابسته به گلوکز فراهم گردد (شکل ۱۵-۵۸). اتصال گلوکاگون به گیرنده‌های خود بر روی سلول‌های کبدی سبب فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز و آغاز آشارهایی می‌شود که گلیکوزن فسفریلاز را فعال و گلیکوزن سنتاز را غیرفعال می‌کنند (به ترتیب اشکال ۱۵-۵۴ و ۱۵-۵۵ را ببینید). همان‌طور که به ترتیب در اشکال ۱۵-۲۵ و ۱۵-۲۸ نشان داده شده است، این اتصال سبب مهار گلیکولیز در سطح ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز و پیرووات کیناز می‌شود. نتیجه خالص تمامی این اثرات که به واسطه cAMP و تغییر کووالان به انجام می‌رسند، افزایش سریع در میزان گلوکز خون طبیعی است. هیپرگلیسمی رخ نمی‌دهد، زیرا با افزایش میزان گلوکز خون، گلوکاگون کمتری آزاد می‌شود.

ای‌نفرین در پاسخ به استرس از سلول‌های کرومافینی مدولای آدرنال به داخل گردش خون آزاد می‌شود. این هورمون «ترس، گریز یا جنگ» بدن را برای مبارزه و یا فرار آماده می‌کند. اتصال ای‌نفرین به گیرنده‌های β -آدرنرژیک موجود در سطح سلول‌های کبدی سبب فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز می‌شود (شکل ۱۵-۵۸) و cAMP تولیدی همان اثرات مربوط به گلوکاگون را دارد، یعنی با فعال‌سازی گلیکوکونولیز و مهار گلیکوکونز و



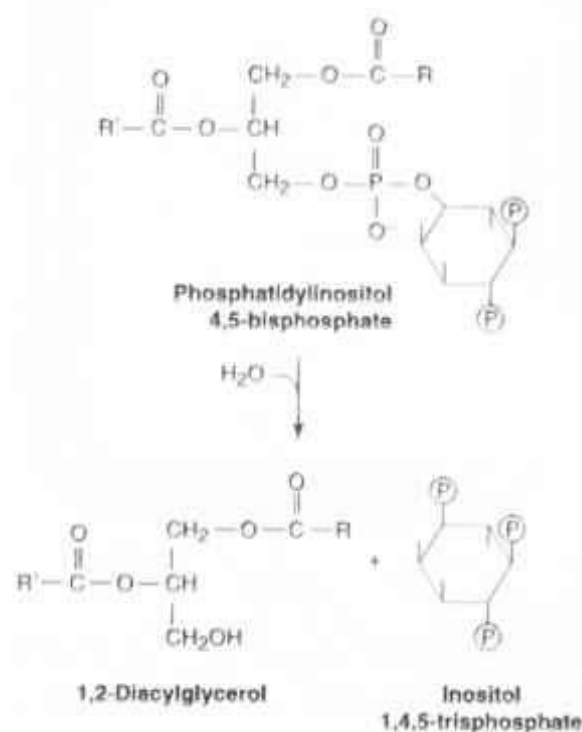
شکل ۵۹-۱۵ آگونیست‌های α از طریق اینوزیتول تریس-فسفات (IP_3) و Ca^{2+} سبب تحریک گلیکوژنولیز در کبد می‌شوند. گیرنده α -آدرنرژیک و انتقال‌دهنده گلوکز اجزاء داخلی غشاء پلاسمایی هستند. فسفاتیدیل اینوزیتول ۵،۴-بیس فسفات (PIP_2) نیز جزئی از غشاء پلاسمایی است.

گلیکوژنولیز، آزادسازی گلوکز را به حداکثر می‌رساند. اتصال اپی نفرین به گیرنده‌های α -آدرنرژیک موجود در سطح سلول‌های کبدی، پیام تولید اینوزیتول ۵،۴،۱-تریس فسفات (IP_3) و دی‌آسیل گلیسرول را ارسال می‌کند (شکل ۵۹-۱۵). اینها پیامبرهای دومی هستند که با عمل یک فسفولیپاز C بر روی فسفاتیدیل اینوزیتول ۵،۴-بیس فسفات غشاء پلاسمایی تولید می‌شوند (شکل ۶۰-۱۵). IP_3 آزادسازی Ca^{2+} از شبکه آندوپلاسمی را کاتالیز می‌کند که سبب فعال‌سازی فسفریلاز کیناز می‌شود که به نوبه خود گلیکوژن فسفریلاز را فعال می‌کند (شکل ۵۴-۱۵ را ببینید). به علاوه، فعال‌سازی فسفریلاز کیناز و پروتئین کیناز وابسته به کالمدولین به واسطه Ca^{2+} و همچنین فعال‌سازی پروتئین کیناز C به واسطه دی‌آسیل-گلیسرول در غیرفعال‌سازی گلیکوژن سنتاز همکاری دارند (شکل ۵۵-۱۵ را ببینید).

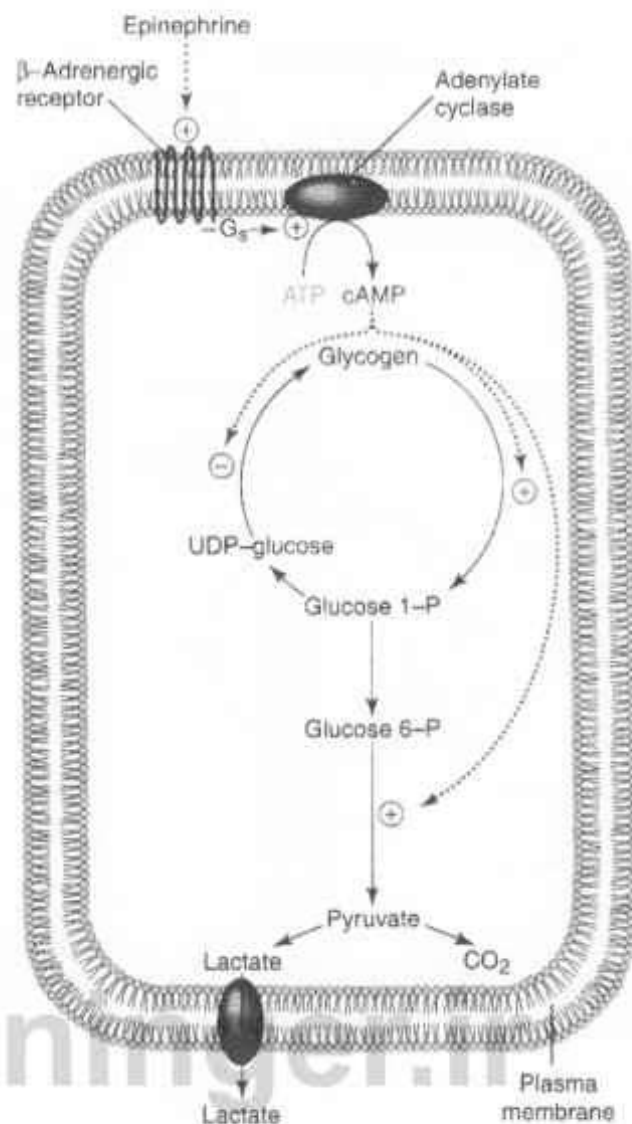
نتیجه اصلی عمل اپی نفرین بر روی کبد، افزایش آزادسازی گلوکز به داخل خون می‌باشد. بدین ترتیب گلوکز در اختیار بافت‌هایی قرار داده می‌شود که برای برخورد با شرایط استرس‌زایی لازم می‌باشد که خود آغازکننده آزادسازی اپی نفرین از مدولای آدرنال است.

اپی نفرین گلیکوژنولیز را در قلب و عضله اسکلتی تحریک می‌کند

اپی نفرین همچنین گلیکوژنولیز را در کبد و عضله اسکلتی تحریک می‌کند (شکل ۶۱-۱۵). این هورمون به گیرنده‌های β -آدرنرژیک اتصال می‌یابد که آدنيلات سیکلاز را برای تولید



شکل ۶۰-۱۵ فسفولیپاز C فسفاتیدیل اینوزیتول ۵،۴-بیس فسفات را به ۲،۱-دی‌آسیل‌گلیسرول و اینوزیتول ۵،۴،۱-تریس فسفات تجزیه می‌کند.

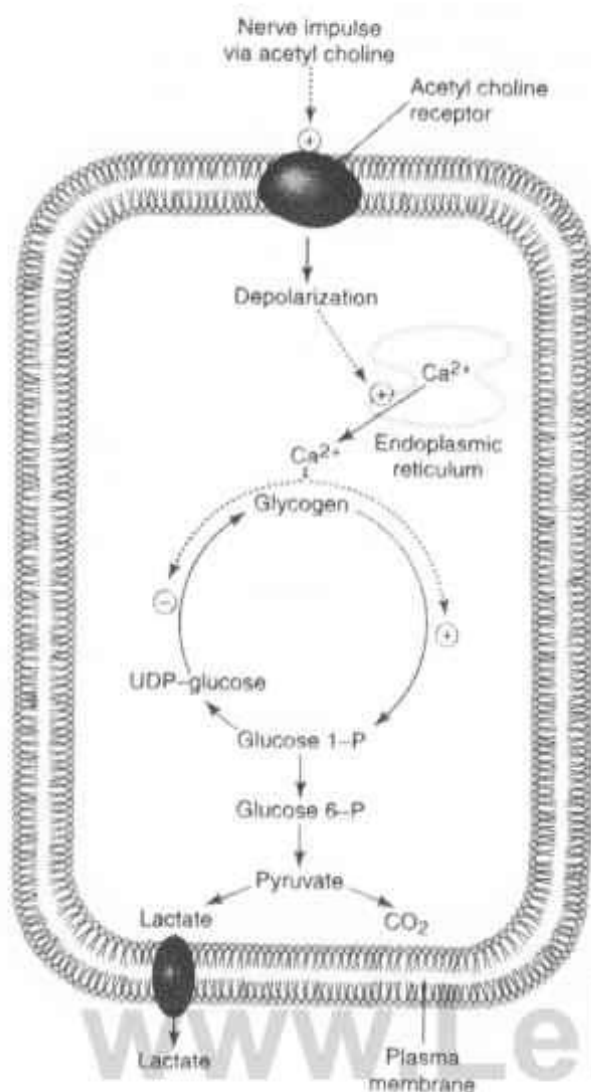


شکل ۱۵-۶۱ آگونیست‌های β (اپی نفرین) در عضله از طریق حلقوی سبب تحریک گلیکوژنولیز می‌شوند. گیرنده β -آدرنرژیک یک جزء داخلی غشاء پلاسمایی است که آدنیلات سیکلاز را از طریق یک پروتئین تحرکی (Gs) تحریک می‌کند.

cAMP تحریک می‌کند که خود سبب فعال‌سازی گلیکوژن فسفریلاز و غیرفعال‌سازی گلیکوژن سنتاز می‌شود. از آنجایی که این بافت‌ها فاقد گلوکز ۶-فسفاتاز هستند، این تغییرات سبب تحریک گلیکولیز و نه آزادسازی گلوکز به داخل گردش خون می‌شود. لذا اثر اپی نفرین در قلب و عضله اسکلتی، افزایش دسترسی به گلوکز ۶-فسفات جهت گلیکولیز می‌باشد. آنگاه ATP حاصل از گلیکولیز می‌تواند نیاز به انرژی این عضلات به‌واسطه استرس را برطرف کند که خود سبب آزادسازی اپی نفرین شده است.

کنترل عصبی گلیکوژنولیز در عضله اسکلتی

تحریک عصبی فعالیت گلیکولیز به‌واسطه تغییراتی در غلظت داخل سلولی Ca^{2+} انجام می‌شود (شکل ۱۵-۶۲). یک موج عصبی سبب دپولاریزاسیون می‌شود که خود منجر به آزادسازی Ca^{2+} از شبکه سارکوپلاسمی به داخل سارکوپلاسم سلول‌های عضلانی می‌گردد. نتیجه آغاز انقباض عضلانی می‌باشد، درحالی‌که تجمع دوباره Ca^{2+} در شبکه سارکوپلاسمی همراه با شل شدن عضله می‌باشد. تغییر در غلظت Ca^{2+} همچنین سبب فعال‌سازی فسفریلاز کیناز و گلیکوژن فسفریلاز و احتمالاً غیرفعال‌سازی گلیکوژن سنتاز می‌شود. لذا گلیکوژن بیشتری به گلوکز ۶-فسفات تبدیل می‌شود و بدین ترتیب ATP



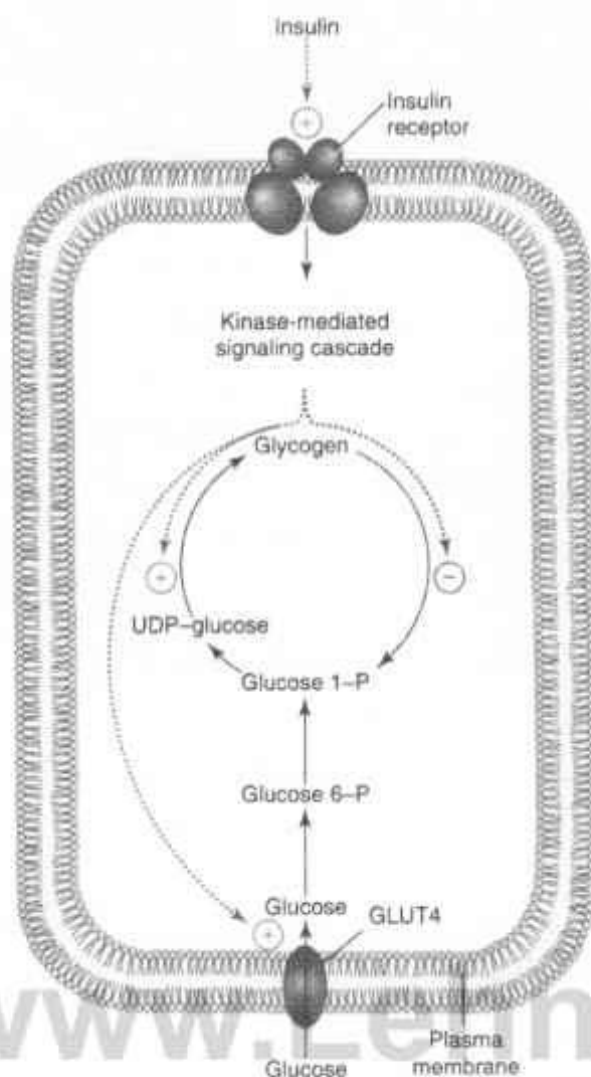
شکل ۱۵-۶۲ تحریک عصبی در عضله از طریق Ca^{2+} سبب تحریک گلیکوزنولیز می‌شود.

بیشتری تولید می‌گردد که در پاسخ به درخواست بیشتر انرژی جهت انقباض عضلانی می‌باشد.

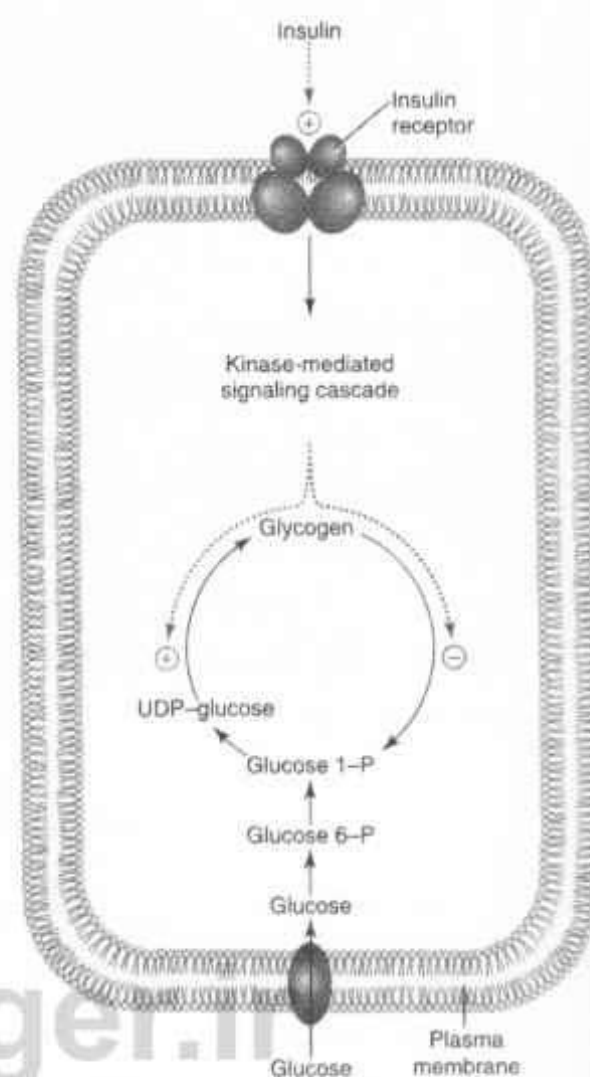
انسولین گلیکوزنز را در عضله و کبد تحریک می‌کند

افزایش گلوکز خون پیام آزادسازی انسولین از سلول‌های β پانکراس را ارسال می‌کند. گیرنده‌های انسولین موجود در غشاء پلاسمایی سلول‌های پاسخ‌دهنده، از طریق یک آبشار پیام‌رسانی که استفاده از گلوکز را تسریع می‌کند، به انسولین پاسخ می‌دهند (اشکال ۱۵-۶۳ و ۱۵-۶۴). پانکراس در پاسخ به کاهش گلوکز خون، انسولین کمتر و میزان بیشتری گلوکاگون را آزاد می‌کند. این هورمون‌ها اثرات مخالف بر روی مصرف گلوکز توسط کبد را دارند و به موجب آن پانکراس را به یک ابزار تنظیم-دقیق تبدیل می‌کنند که مانع نوسانات خطرناک میزان گلوکز خون می‌شود.

انسولین مصرف گلوکز را تا حدودی از طریق افزایش گلیکوزنز و مهار گلیکوزنولیز در عضله و کبد بالا می‌برد. تحریک انتقال گلوکز توسط انسولین برای این اثرات در عضله و نه در کبد ضروری است. سلول‌های کبدی حاوی یک انتقال‌دهنده گلوکز (GLUT2) با ظرفیت بالا و غیر حساس به انسولین هستند، درحالی‌که سلول‌های عضله اسکلتی و

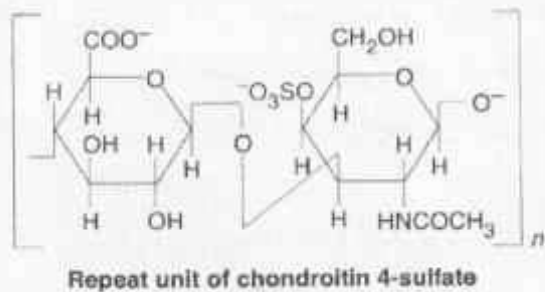


شکل ۱۵-۶۴ انسولین از طریق یک گیرنده غشاء پلاسمایی سبب تحریک گلیکوژنز در کبد می‌شود.



شکل ۱۵-۶۳ انسولین از طریق یک گیرنده غشاء پلاسمایی سبب تحریک گلیکوژنز در عضله می‌شود.

سلول‌های چربی یک انتقال‌دهنده گلوکز (GLUT4) حساس به انسولین دارند. انسولین تعداد پروتئین‌های انتقال‌دهنده گلوکز ۴ را در غشاء پلاسمایی، از طریق تسریع در جابه‌جایی آنها از مخزن داخل سلولی، افزایش می‌دهد (شکل ۱۵-۵ را ببینید). انسولین تجمع گلیکوژن را در هر دو بافت از طریق فعال‌سازی گلیکوژن سنتاز و مهار گلیکوژن فسفریلاز تسریع می‌کند.



متابولیسم کربوهیدرات ها II: مسیرهای اختصاصی و گلیکوکونژوگه ها

- مسیر پنتوز فسفات، ۸۷۶
- تبدیلات قندی متقابل و تولید
- قندهای متصل به نوکلئوتید، ۸۸۱
- بیوسنتز پلی ساکاریدهای مرکب، ۸۸۸
- گلیکوپروتئین ها، ۸۹۰
- پروتئوگلیکان ها، ۸۹۷
- ارتباطات بالینی
- ۱۶-۱ کمبود گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز، ۸۷۸
- ۱۶-۲ سندروم ورنیک-کورساکوف:
- آنومالی های مرتبط با فعالیت ترانسکتولاز، ۸۸۰
- ۱۶-۳ فروکتوزی اصلی و عدم تحمل فروکتوز: کمبود فروکتوکیناز و فروکتوز ۱-فسفات آلدولاز، ۸۸۲
- ۱۶-۴ گالاکتومی: ناتوانی در تبدیل گالاکتوز به گلوکز، ۸۸۴
- ۱۶-۵ پنتوزوری: کمبود گزلیتول دهیدروژناز ۸۸۶
- ۱۶-۶ اسید آسکوربیک (ویتامین C) از
- اسید گلوکورونیک مشتق می شود، ۸۸۶
- ۱۶-۷ اسید گلوکورونیک: اهمیت فیزیولوژیک تولید گلوکورونید، ۸۸۶
- ۱۶-۸ مواد گروه های خونی، ۸۸۹
- ۱۶-۹ ناهنجاری های مادرزادی گلیکوزیلاسیون (CDGS)، ۸۹۵
- ۱۶-۱۰ نقص هایی در کاتابولیسم گلیکوپروتئین ها، ۸۹۶
- ۱۶-۱۱ ناهنجاری های گلیکولیپیدی، ۸۹۷
- ۱۶-۱۲ هپارین یک ضد انعقاد است، ۸۹۹
- ۱۶-۱۳ کندرودیستروفی های ناشی از نقص های سولفاسیون، ۹۰۱
- ۱۶-۱۴ موکوپلی ساکاریدوزها، ۹۰۳

مفاهیم کلیدی

- به دنبال فسفریلاسیون گلوکز توسط هگزوکینازها تولید گلوکز ۶-فسفات می شود که نقش اساسی به عنوان پیش ساز چندین مسیر متابولیکی مصرف کننده گلوکز دارد.
- متابولیسم گلوکز ۶-فسفات از طریق مسیر پنتوز فسفات سبب حفظ
- اکسی والان های ردوکس گلوکز ۶-فسفات به صورت NADPH می شود، در حالی که گلیکولیز تولید انرژی را افزایش می دهد.
- مسیر پنتوز فسفات تولید ریبوز ۵-فسفات برای سنتز اسید نوکلئیک می کند.

- مسیر پنتوز فسفات در هر زمان یک کربن مولکول قند را طی دو فاز مختلف تجزیه می‌کند.
- اولین مرحله محدودکننده سرعت در مسیر پنتوز فسفات توسط گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز کاتالیز می‌شود که گلوکز ۶- فسفات را به ۶- فسفوگلوکونات اکسیده می‌کند.
- اکثر اجزاء قندی بیومولکول‌ها طی انواع مختلفی از تغییرات و تبدیلات شیمیایی از گلوکز مشتق می‌شوند. قندهای متصل به نوکلئوتید برای بسیاری از تغییرات قندی و همچنین برای سنتز پلی‌ساکاریدهای مرکب کلیدی هستند.
- اولیگو- و پلی‌ساکاریدها از طریق تعداد محدودی پیوند N- یا O- گلیکوزیل موجود در گلیکوپروتئین‌ها و پروتوگلیکان‌ها به پروتئین‌ها اتصال دارند.
- N-گلیکوزیل‌اسیون طی یک مسیر همایش متصل به دولیکول و یک مسیر پردازش سلولی چند- جزئی انجام می‌شود.
- ساختمان‌های گلیکانی سبب تعدیل تعاملات مولکولی متعدد نظیر پیام‌رسانی سلولی، چسبندگی و فعال‌سازی گیرنده می‌شوند.
- ناهنجاری‌های ارثی گلیکوزیل‌اسیون منجر به دامنه وسیعی از فنوتیپ‌ها با مواردی از تمامی مسائل بالینی می‌شوند. بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی متابولیسم کربوهیدرات‌های کمپلکس حاصل کمبود گلیکوزیدازها می‌باشند.

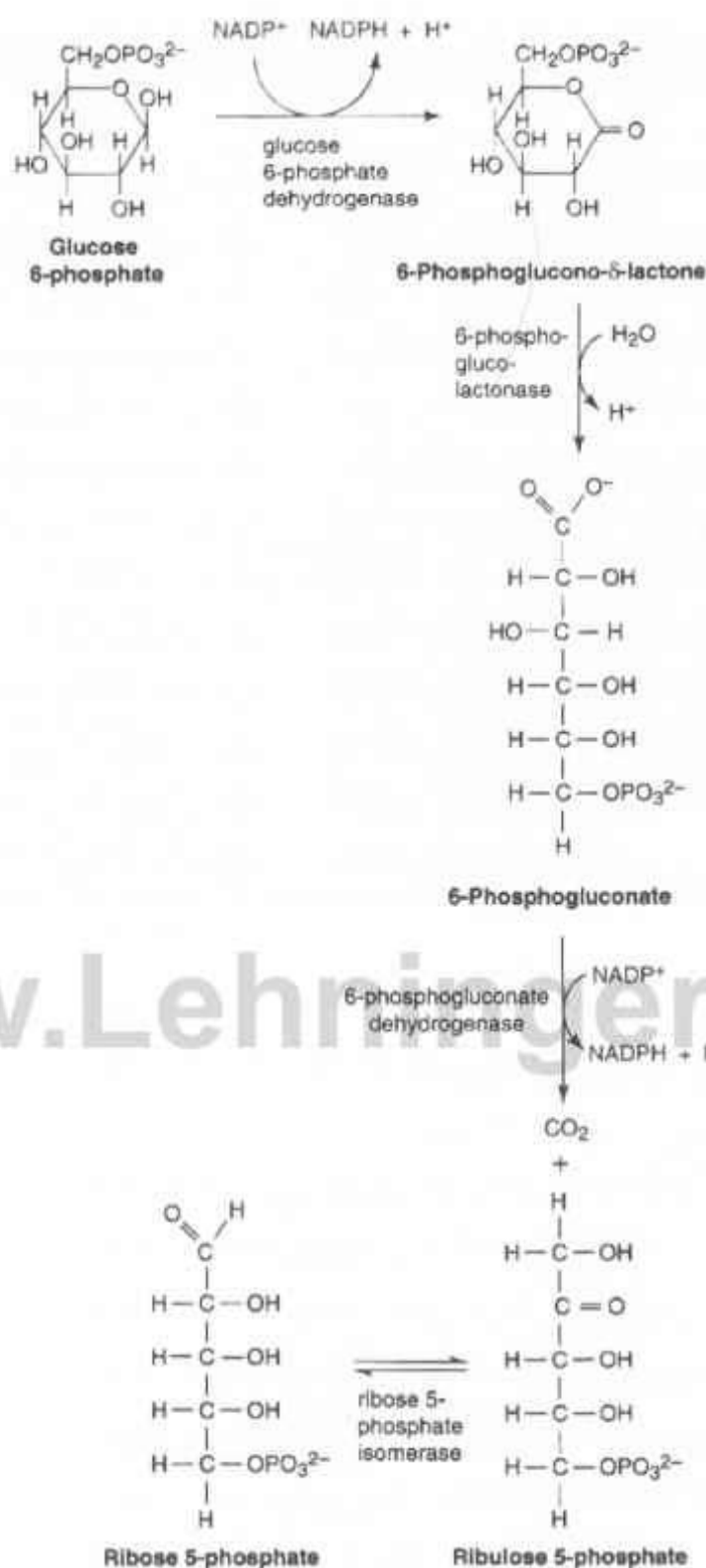
۱-۱۶ • مسیر پنتوز فسفات

مسیر پنتوز فسفات دو فاز دارد

مسیر پنتوز فسفات راهی برای تجزیه زنجیر کربنی یک مولکول قند به اندازه یک کربن در هر زمان می‌باشد. این مسیر شامل مجموعه واکنش‌هایی نیست که مستقیماً به CO_2 منتهی شوند، بلکه این واکنش‌ها در دو فاز به انجام می‌رسند. در اولین فاز، هگزوز از طریق دو واکنش اکسیداسیون منتهی به تولید NADPH، به پنتوز دکربوکسیله می‌شود؛ در فاز دوم، از طریق یک سری تغییرات، شش مولکول پنتوز متحمل نوآرایی به پنج مولکول هگزوز می‌شوند.

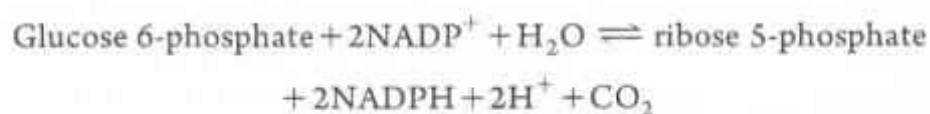
اکسیداسیون گلوکز ۶- فسفات همراه با حفظ اکی‌والان‌های احیاءکننده به صورت NADPH است و در اثر دکربوکسیلاسیون تولید پنتوز فسفات‌ها می‌شود

اولین واکنشی که توسط گلوکز ۶- فسفات (G6P) دهیدروژناز کاتالیز می‌شود (شکل ۱-۱۶)، دهیدروژناسیون G6P به ۶- فسفوگلوکونو- δ -لاکتون و NADPH می‌باشد و این محل تنظیمی اصلی این مسیر است. توجه خاصی به این آنزیم وجود دارد که دلیل آن کم‌خونی شدیدی است که ممکن است به دلیل کمبود G6P دهیدروژناز در گلبول‌های قرمز یا به دلیل وجود یکی از واریانت‌های متعدد این آنزیم به وجود آید (ارتباط بالینی ۱-۱۶). محصول لاکتونی این واکنش سوسترایی برای گلوکونولاکتوناز است که تکمیل شدن این واکنش را تضمین می‌کند. تعادل کلی هر دو واکنش بیشتر در جهت NADPH است که نسبت $\text{NADPH}/\text{NADP}^+$ موجود در داخل سلول‌ها را بالا نگه می‌دارد. به دنبال دهیدروژناسیون دوم و دکربوکسیلاسیون که توسط ۶- فسفوگلوکونات دهیدروژناز کاتالیز می‌شود، تولید پنتوز فسفاتی به نام ریبولوز ۵- فسفات و مولکول دوم NADPH می‌شود. سپس ریبولوز ۵- فسفات از طریق تولید یک ترکیب واسطه اندیولی به ریبول ۵- فسفات ایزومریزه می‌شود.



شکل ۱۶-۱ فاز اکسیداتیو مسیر پنتوز فسفات: تولید پنتوز فسفات و NADPH .

تحت شرایط متابولیکی خاص که نیاز به مصرف NADPH برای واکنش‌های بیوسنتتیک رداکتیو (همراه با احیاء) و ریبوز ۵-فسفات به عنوان پیش ساز سنتز نوکلئوتیدها دارد، مسیر پنتوز فسفات می‌تواند در اینجا به اتمام برسد. واکنش کلی را می‌توان به صورت زیر نوشت:





کمبود گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز

کمبود گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز (G6PD) معمول‌ترین نقص آنزیمی است و ممکن است در ۴۰۰ میلیون نفر در سرتاسر جهان وجود داشته باشد. حدود ۱۴۰ جهش در این پروتئین ۵۱۶ اسید آمینه‌ای شرح داده شده است که دلیل دامنه وسیع علائم آن می‌باشد. معمول‌ترین تظاهرات بالینی کمبود G6PD شامل یرقان نوزادان و کم‌خونی همولیتیک حاد می‌باشند که معمولاً توسط یک عامل خارجی آغاز می‌شود. وقتی داروهای ظاهراً بی‌ضرر نظیر داروهای ضد مالاریا، ضد تب، یا آنتی‌بیوتیک‌های سولفا به افراد حساس تجویز می‌شود، احتمال دارد ظرف ۴۸ تا ۹۶ ساعت یک کم‌خونی همولیتیک حاد به وجود آید. حساسیت به بیماری همولیتیک ناشی از دارو اغلب به دلیل کمبود فعالیت گلوکز ۶-فسفات (G6PD) دهیدروژناز در اریتروسیت‌ها می‌باشد و اولین نشانه زودرس وجود کمبودهای ژنتیکی وابسته به X این آنزیم بود. این آنزیم به‌خصوص از این نظر مهم است که مسیر پنتوز فسفات مسیر اصلی تولید NADPH در گلبول قرمز می‌باشد.

در مواقعی که درخواست NADPH طبیعی است، گلبول‌های قرمز خون دارای کمبود G6PD دهیدروژناز نسبتاً خفیف نوع A، قادر به اکسیداسیون گلوکز با سرعت طبیعی هستند. هرچند، وقتی مصرف NADPH افزایش می‌یابد، این سلول‌ها نمی‌توانند فعالیت مسیر را به اندازه کافی افزایش دهند. به علاوه، سلول‌ها به اندازه کافی $NADP^+$ را احیاء نمی‌کنند تا بتوانند گلوکاتایون را در حالت احیاء شده حفظ کنند و بنابراین سبب حفاظت در برابر پراکسیداسیون لیپیدی شوند. گلوکاتایون احیاء شده برای سلامت غشاء گلبول قرمز لازم است و به همین دلیل گلبول‌های قرمز دچار کمبود آنزیمی حساسیت بیشتری به همولیز توسط دامنه وسیعی از ترکیبات را دارند. این کمبود همکاری وراثت و محیط در ایجاد بیماری را نشان می‌دهد. مؤثرترین راه مدیریت کمبود G6PD برای جلوگیری از همولیز، اجتناب از استرس اکسیداتیو می‌باشد. کمبود کامل G6PD کشنده است.

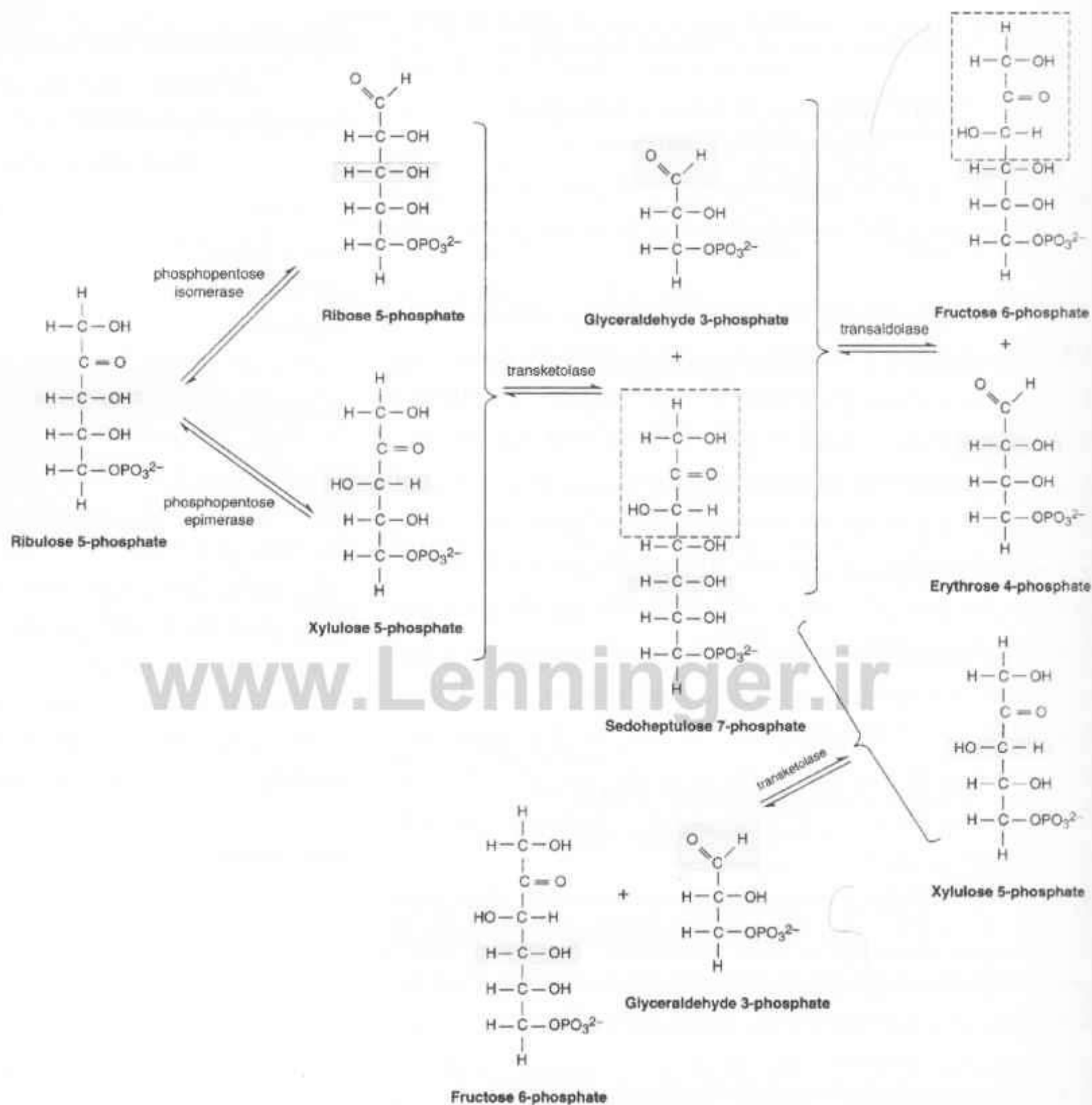
www.Lehninger.ir

تبدیل متقابل پنتوز فسفات‌ها منجر به تولید ترکیبات واسطه گلیکولیز می‌شود

در صورتی که نسبت به ریبوز ۵-فسفات مورد نیاز برای تولید نوکلئوتیدها، نیاز به NADPH بیشتری برای بیوسنتز رداکتیو وجود داشته باشد، یک سیستم تبدیل متقابل قندی (شکل ۲-۱۶) از پنتوزها تولید قندهای تریوز، تتروز، هگزوز و هپتوز می‌کند و بدین ترتیب از طریق ترکیبات واسطه معمول، ارتباط قابل برگشتی را بین مسیر پنتوز فسفات و گلیکولیز به وجود می‌آورد. گزیریلوز ۵-فسفات با ایزومریزاسیون ریبیلوز ۵-فسفات توسط فسفو پنتوز ایزومراز تولید می‌شود؛ از ایترو، ریبیلوز ۵-فسفات، ریبوز ۵-فسفات، و گزیریلوز ۵-فسفات به صورت یک مخلوط تعادلی وجود خواهند داشت که متحمل تغییرات حاصل از آنزیم‌های ترانس‌کتولاز و ترانس‌آلدولاز می‌شوند.

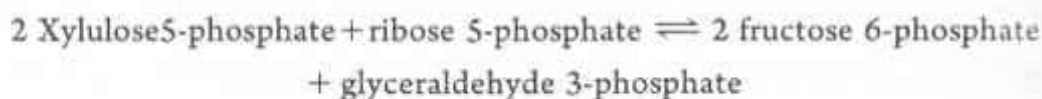
ترانس‌کتولاز که نیاز به تیامین پیروفسفات (TPP) و کاتیون‌های دوظرفیتی دارد، یک واحد دو کربنه گلیسرآلدئید فعال را از گزیریلوز ۵-فسفات به ریبوز ۵-فسفات انتقال می‌دهد و تولید سدوهپتولوز و گلیسرآلدئید ۳-فسفات، یک ترکیب واسطه گلیکولیز، می‌کند. تغییر در ترانس‌کتولاز منجر به سندروم ورنیک-کورساکوف^۱ می‌شود (ارتباط بالینی ۲-۱۶). ترانس‌کتولاز یک واحد سه کربنه (دی‌هیدروکسی استن) را از سدوهپتولوز ۷-فسفات به گلیسرآلدئید ۳-فسفات انتقال می‌دهد تا تولید اریتروز ۴-فسفات و فروکتوز ۶-فسفات،

1. Wernick-Korsakoff syndrome



شکل ۱۶-۲ واکنش‌های غیراکسیداتیو مسیر پنتوز فسفات، تبدیلات متقابل پنتوز فسفات‌ها.

ترکیب واسطه دیگر گلیکولیز، شود. ترانس کتولاز از اریتروز ۴- فسفات و گزیلولوز ۵- فسفات تولید فروکتوز ۶- فسفات و گلیسرآلدئید ۳- فسفات می‌کند. مجموع این واکنش‌ها به صورت زیر می‌باشد:





ارتباط با فصل ۲-۱۶

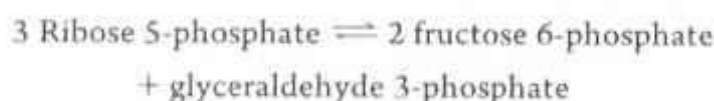
سندروم ورنیک - کورساکوف

(OMIM ۲۷۷۷۳۰): آنومالی‌های مرتبط

با فعالیت ترانس کتولاز

علائم سندروم ورنیک - کورساکوف بعد از استرس متوسطی نمایان می‌شوند که افراد طبیعی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد، و یک آنومالی در ترانس کتولاز ذکر شده است. به نظر می‌رسد کلون‌سازی و تعیین توالی ژن ترانس کتولاز وجود یک نقص ژنتیکی را رد می‌کند. در عوض، اختلال در عملکرد ترانس کتولاز ممکن است با کمبود تیامین ارتباط داشته باشد، زیرا ترانس کتولاز از تیامین پیروفسفات به عنوان کوفاکتور استفاده می‌کند. این سندروم به صورت یک ناهنجاری ذهنی همراه با از دست رفتن حافظه و فلج نسبی نمایان می‌شود و می‌تواند در الکلی‌هایی مشاهده گردد که رژیم غذایی آنها ممکن است کمبود این ویتامین را داشته باشند. اهمیت پزشکی مسیر پنتوز فسفات همچنین با کمبودهای ترانس آلدولاز نمایان می‌گردد که با طیف وسیعی از بیماری‌های بالینی، شامل سیروز کبدی و ناباروری مردان مرتبط است.

از آنجایی که گریلولوز ۵- فسفات از ریروز ۵- فسفات مشتق می‌شود، واکنش خالص با شروع از ریروز ۵- فسفات به صورت زیر است:



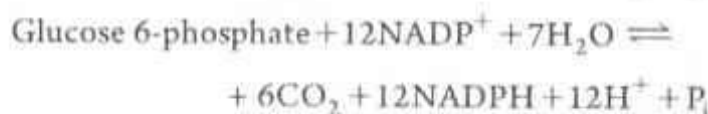
لذا ریروز ۵- فسفات اضافی که در اولین مرحله مسیر پنتوز فسفات یا از تجزیه اسیدهای نوکلئیک تولید می‌شود، به شکل مؤثری به ترکیبات واسطه گلیکولیز تبدیل می‌شود.

گلوکز ۶- فسفات می‌تواند به طور کامل به CO_2 اکسید شده شود

احتمال انجام اکسیداسیون کامل گلوکز ۶- فسفات (G6P) به CO_2 همراه با احیاء NADP^+ به NADPH ، نیز وجود دارد (شکل ۳-۱۶). G6P به شکل پیوسته وارد این مسیر شده و در اولین فاز تولید CO_2 و NADPH می‌گردد. در یک معادله موازنه شده، شش مولکول G6P به شش مولکول ریبولوز ۵- فسفات و شش مولکول CO_2 اکسید می‌شود که نتیجه آن انتقال ۱۲ جفت الکترون به NADP^+ می‌باشد که معادل میزان حاصل از اکسیداسیون کامل یک مولکول گلوکز به شش مولکول CO_2 می‌باشد. سپس شش مولکول ریبولوز ۵- فسفات نوآرایی شده و تولید پنج مولکول G6P می‌کند. لذا واکنش کلی به صورت زیر می‌باشد:



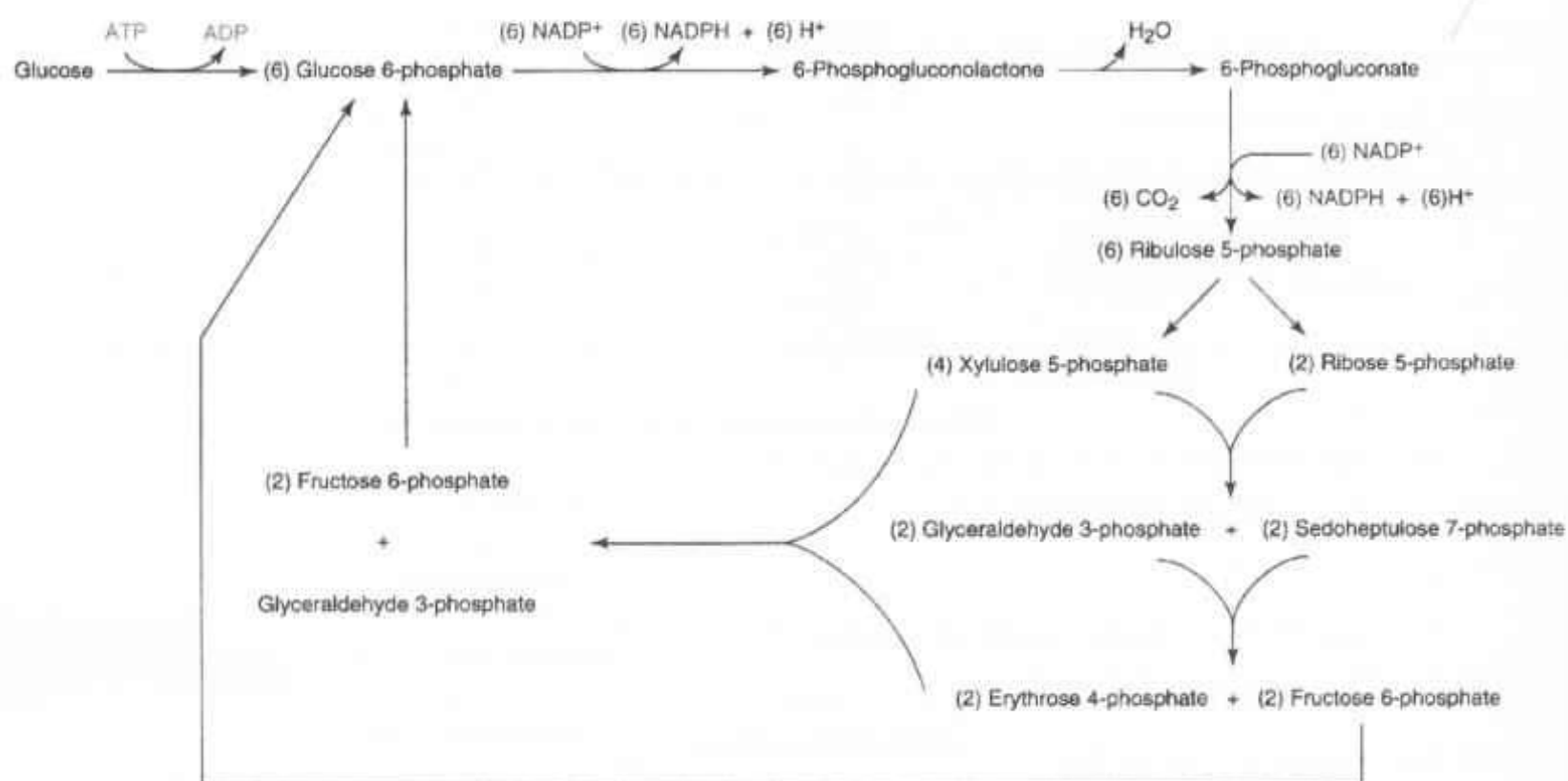
و واکنش خالص عبارتست از:



مسیر گلوکز ۶- فسفات به عنوان یک سیستم تولیدکننده NADPH و

تامین‌کننده پنتوز فسفات‌ها عمل می‌کند.

مسیر پنتوز فسفات اهداف متعددی، شامل سنتز و تجزیه قندهایی غیر از هگزوزها، بخصوص ریروز ۵- فسفات برای سنتز نوکلئوتیدها، و سنتز NADPH دارد. جریان پردازشی G6P بعد از ورود به داخل مسیر، بیشتر براساس نیاز سلول به NADPH یا ترکیبات واسطه قندی تعیین می‌شود. وقتی نیاز به NADPH بیش از نیاز به ریروز ۵- فسفات است، آنگاه مسیر اکسیداسیون کامل G6P به CO_2 و سنتز G6P از ریبولوز ۵- فسفات مساعد است. در حالت دیگر، تقاضای NADPH نسبتاً پایین است و تبدیل G6P به ریبولوز ۵- فسفات برای سنتز اسیدهای نوکلئیک یا چرخش مجدد به ترکیبات واسطه مسیر گلیکولیتیک غالب می‌باشد. توزیع بافتی مسیر پنتوز فسفات منطبق با فعالیت آن می‌باشد. در داخل گلبول‌های قرمز تولید NADPH برای حفظ گلوکاتایون احیاء شده می‌باشد که خود برای حفظ یکپارچگی غشاء گلبول‌های قرمز لازم می‌باشد؛ در داخل کبد، غدد پستانی، بیضه‌ها و



شکل ۱۶-۳ مسیر پنتوز فسفات.

کورتکس آدرنال تولید NADPH برای سنتز اسیدهای چرب و استروئیدها است. تعادل بین ورود گلوکز به داخل گلیکولیز یا مسیر پنتوز فسفات بستگی به نیازهای متابولیکی عضو مورد نظر دارد. ۳۰-۲۰٪ CO_2 تولیدی در کبد ممکن است از مسیر پنتوز فسفات باشد. در عضله مخطط پستانداران که اسید چرب و استروئید کمی سنتز می‌کند، تمامی G6P از طریق گلیکولیز و چرخه TCA کاتابولیزه شده و اکسیداسیون مستقیم گلوکز ۶- فسفات در مسیر پنتوز فسفات صورت نمی‌گیرد.

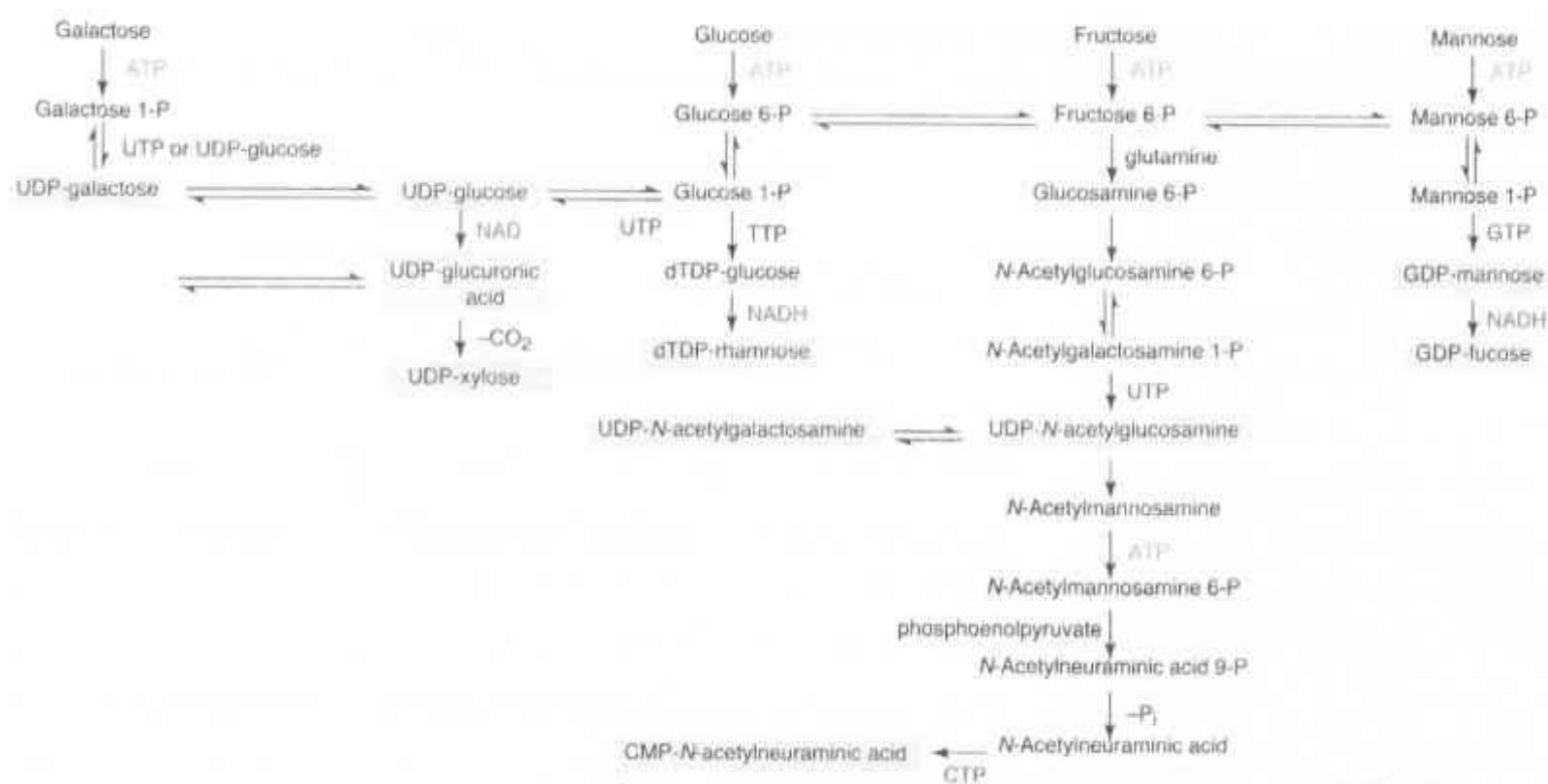
۱۶-۲ • تبدیلات قندی متقابل و تولید قندهای متصل به نوکلئوتید

بیشتر منوساکاریدهای موجود در ترکیبات بیولوژیکی از گلوکز مشتق می‌شوند. اکثر تبدیلات قندی موجود در سیستم‌های پستانداران در شکل ۱۶-۴ خلاصه شده‌اند.

ایزومریزاسیون و فسفریلاسیون واکنش‌های معمولی برای تبدیل متقابل هستند

برخی قندها می‌توانند مستقیماً طی واکنش‌هایی نظیر ایزومریزاسیون آلدوز-کتوز که توسط فسفومانوز ایزومراز کاتالیز می‌شود و تولید مانوز ۶- فسفات می‌کند، از گلوکز تولید شوند. کمبود این آنزیم منجر به شکلی از ناهنجاری‌های مادرزادی سندروم گلیکوزیلاسیون^۱ (CDGS) می‌شود (ص ۱۹۵).

1. Congenital disorders of glycosylation syndrome



شکل ۱۶-۴ مسیرهای تولید قندهای متصل به نوکلئوتید و تبدیل متقابل برخی هگزوزها.

فسفریلاسیون و انتقال داخلی گروه فسفات در مولکول قند نیز جزء تغییرات معمول هستند. گلوکز ۱-فسفات، حاصل از گلیکولیز، توسط فسفوکلوکوموتاز به G6P تبدیل می‌شود. گالاکتوز توسط گالاکتوکیناز به گالاکتوز ۱-فسفات و مانوز توسط مانوکیناز به مانوز ۶-فسفات فسفریله می‌شود. فروکتوز آزاد، به عنوان یک جزء غذایی مهم، در داخل کبد توسط یک فروکتوکیناز اختصاصی به فروکتوز ۱-فسفات فسفریله می‌شود. هرچند، هیچ موتازی برای تبدیل متقابل فروکتوز ۱-فسفات و فروکتوز ۶-فسفات وجود ندارد، و فسفوفروکتوکیناز قادر به سنتز فروکتوز ۶،۱-بیس فسفات از فروکتوز ۱-فسفات نیست. در عوض فروکتوز ۱-فسفات آلدولاز فروکتوز ۱-فسفات را به دو ترکیب تجزیه می‌کند، یکی دی‌هیدروکسی استن فسفات (DHAP) که مستقیماً وارد مسیر گلیکولیتیک می‌شود، و دیگری گلیسرآلدئید که ابتدا به گلیسرول احیاء، سپس فسفریله و دوباره به DHAP اکسیده می‌شود (شکل ۳۹-۱۵). کمبود این آلدولاز منجر به عدم تحمل فروکتوز می‌شود (ارتباط بالینی ۳-۱۶).

فروکتوزوری اصلی و عدم تحمل فروکتوز: کمبود فروکتوکیناز و فروکتوز ۱-فسفات آلدولاز

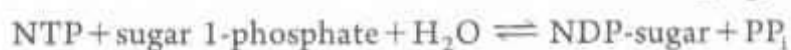
فروکتوز مصرفی آنها نهایتاً متابولیزه می‌گردد. برعکس، عدم تحمل ارثی فروکتوز با هیپوگلیسمی شدید، برقان، خونریزی، بزرگی کبد، اوریسمی، و نهایتاً نارسایی کلیوی مشخص می‌گردد. خوردن فروکتوز و یا خوردن طولانی مدت توسط کودکان کم سن می‌تواند منجر به مرگ شود. فروکتوز ۱-فسفات آلدولاز نیز ممکن است دچار کمبود باشد که در آن تجمع داخل سلولی فروکتوز ۱-فسفات مشاهده می‌گردد (ارتباط بالینی ۳-۱۵ را ببینید).

فروکتوز ممکن است ۶۰-۳۰٪ کربوهیدرات مصرفی در پستانداران را شامل شده و غالباً از طریق یک مسیر اختصاصی برای فروکتوز متابولیزه می‌شود. در فروکتوزوری اصلی کمبود فروکتوکیناز وجود دارد. این ناهنجاری یک آنالومالی متابولیکی بدون علامت خوش خیم است که به نظر می‌رسد به صورت یک صفت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد. به دنبال خوردن فروکتوز، معمولاً میزان فروکتوز خون و ادرار افراد مبتلا بالا می‌رود؛ هرچند، ۹۰٪

قندهای متصل به نوکلئوتید، ترکیبات واسط

در تغییرات قندی متعدد هستند

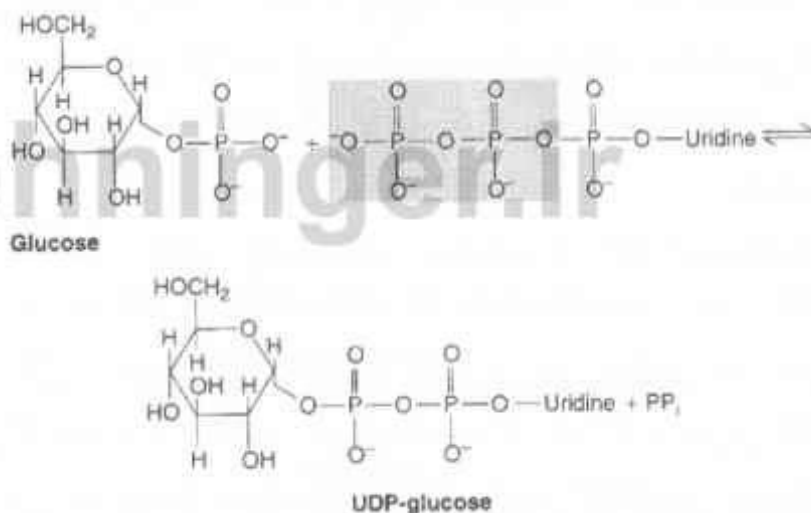
بسیاری از واکنش‌های تغییر قندی نیاز به قندهای متصل به نوکلئوتید دارند. یک پیروفسفریلاز اتصال هگزوز ۱-فسفات به نوکلئوزید تری فسفات (NTP) را کاتالیز می‌کند تا تولید یک قند-نوکلئوزید دی فسفات (NDP) و پیروفسفات گردد. پیروفسفات‌ها سریعاً پیروفسفات را هیدرولیز کرده و به موجب آن واکنش سنتز را مساعدت می‌کند. این واکنش‌ها به صورت زیر خلاصه می‌شوند:



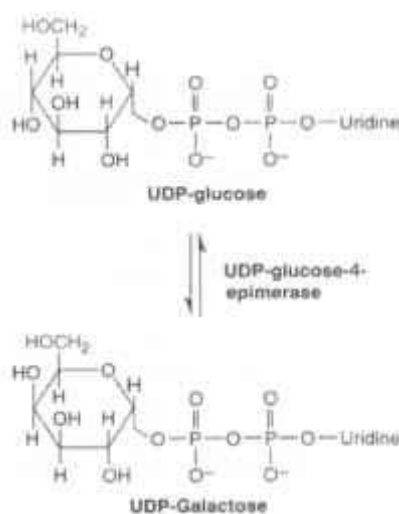
واکنش خالص به صورت زیر می‌باشد:



برای مثال، UDP-گلوکز در سنتز گلیکوژن و گلیکوپروتئین‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد و توسط UDP-گلوکز پیروفسفریلاز سنتز می‌شود.



قندهای-نوکلئوزید دی فسفاتی ترکیبات مهمی هستند: این ترکیبات دو پیوند پراترزی، هر کدام با یک ΔG منفی بزرگ هیدرولیز دارند که زمینه‌ساز ارزش آنها به عنوان دهنده گلیکوزیل در تغییرات بعدی و واکنش‌های انتقالی است و سبب ویژگی سوئیچر در آن واکنش‌ها می‌شود. UDP معمولاً حامل گلوکوزیل است، در حالی که ADP، GDP و CMP حاملینی برای قندهای دیگر هستند. بسیاری از واکنش‌های تغییر قند تنها در سطح قندهای متصل به نوکلئوتید انجام می‌شوند (شکل ۴-۱۶).



گلوکز و گالاکتوز متصل به نوکلئوتیدها

با ایپمرازاسیون به یکدیگر تبدیل می‌شوند

تبدیل متقابل گلوکز و گالاکتوز در سلول‌های حیوانی با ایپمرازاسیون UDP-گلوکز به UDP-گالاکتوز انجام می‌شود که UDP-گلوکز ۴-ایپمراز کاتالیزکننده آن است (شکل ۵-۱۶).

شکل ۵-۱۶ تبدیل گلوکز به گالاکتوز

گالاکتوزمی: ناتوانی در تبدیل گالاکتوز به گلوکز

واکنش‌های گالاکتوز از اهمیت خاصی برخوردار هستند، زیرا در انسان این واکنش‌ها در معرض نقص‌های ژنتیکی قرار دارند که سبب ناهنجاری ارثی گالاکتوزمی می‌شوند. وقتی این نقص وجود دارد، فرد نمی‌تواند گالاکتوز مشتق از لاکتوز (قند شیر) را به گلوکز متابولیزه کند که اغلب همراه با تولید آب مروارید، نارسایی رشد، عقب‌ماندگی ذهنی یا حتی مرگ در اثر آسیب کبدی می‌باشد. این فنوتیپ‌ها ممکن است به دلیل کمبود سلولی یکی از این سه آنزیم باشد: (۱) گالاکتوکیناز (نوع ۲، ژن GALK1) (OMIM ۲۳۰۲۰۰) که تولید یک ناهنجاری نسبتاً ملایم می‌کند که با تولید زودرس آب مروارید مشخص می‌شود؛ (۲) گالاکتوز ۱- فسفات اوریدیل -

ترانسفراز (نوع ۱، ژن GALT) (OMIM ۶۰۶۹۹۹) که منجر به بیماری شدید می‌شود؛ یا (۳) کمبود UDP گالاکتوز ۴- اپیمراز (نوع ۳، ژن GALE) (OMIM ۲۳۰۳۵۰). گالاکتوز طی واکنشی که مشابه تبدیل گلوکز به سوربیتول است، به گالاکتیتول احیاء می‌شود. گالاکتیتول تولید کاتاراکت را در عدسی‌ها آغاز می‌کند که ممکن است نقشی در آسیب سیستم عصبی مرکزی داشته باشد. تجمع گالاکتوز ۱- فسفات مسئول نارسایی کبدی است؛ با برداشت گالاکتوز از رژیم غذایی، اثرات سمی متابولیت‌های گالاکتوز برطرف می‌شوند.

UDP- گالاکتوز همچنین از گالاکتوز آزادی تولید می‌شود که در اثر هیدرولیز لاکتوز در مجرای روده تولید می‌شود. گالاکتوز توسط گالاکتوکیناز و ATP به گالاکتوز ۱- فسفات فسفریله می‌شود. سپس گالاکتوز ۱- فسفات اوریدیل ترانسفراز با جایگزینی گالاکتوز ۱- فسفات به جای گلوکز ۱- فسفات در UDP- گلوکز تولید UDP- گالاکتوز می‌کند. این واکنش‌ها به صورت زیر خلاصه می‌شوند:

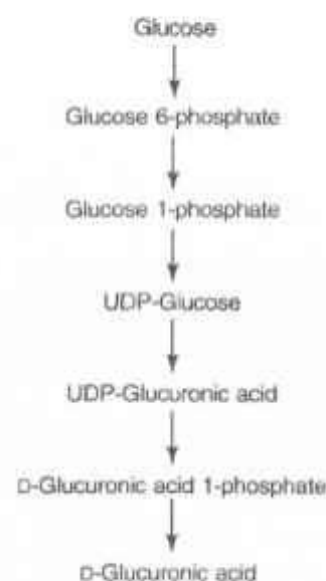


به واسطه ترکیبی از این واکنش‌ها، گالاکتوز غذایی می‌تواند به گلوکز ۱- فسفات تبدیل و همان‌طور که قبلاً شرح داده شد، متابولیزه گردد و یا اینکه ۴- اپیمراز می‌تواند UDP- گالاکتوز مورد نیاز بیوسنتز را تولید کند. شکل شدیدی از گالاکتوزمی به دلیل عدم وجود اوریدیل ترانسفراز به وجود می‌آید (ارتباط بالینی ۱۶-۴).

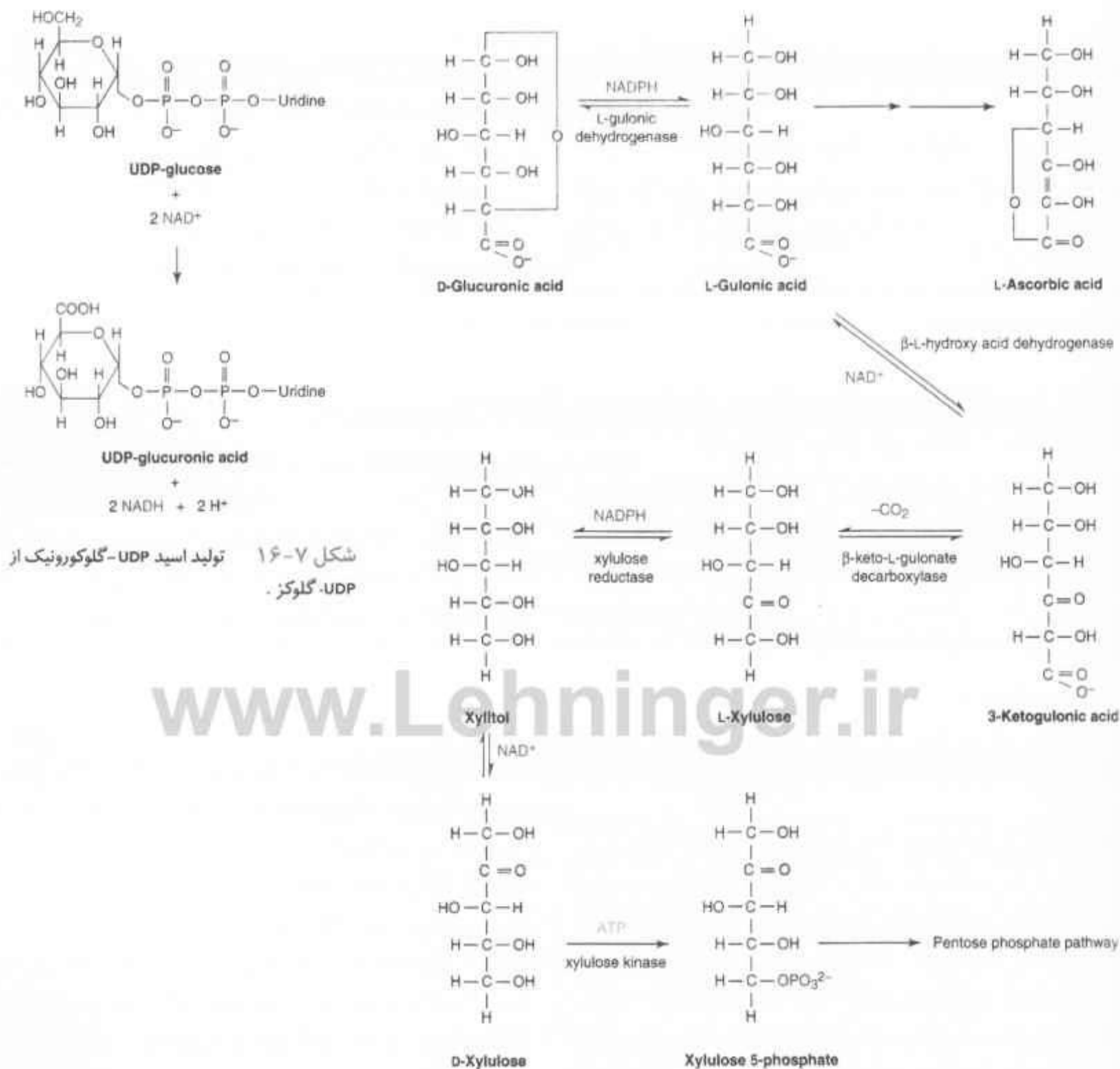
سنتز GDP- فوکوز (شکل ۱۶-۴ را ببینید) با تبدیل GDP- مانوز به GDP- ۴- کتو- ۶- داکسی مانوز توسط GDP- مانوز- ۶،۴- دهیدراتاز، به دنبال آن اپیمریزاسیون به GDP- ۴- کتو- ۶- داکسی- L- گالاکتوز، و نهایتاً احیاء به GDP- فوکوز، تولید شود. واکنش‌های اخیر توسط GDP- ۴- کتو- ۶- داکسی مانوز ۳، ۵- اپیمراز- ۴- ردوکتاز (پروتئین FX) کاتالیز می‌شوند که در گلبول‌های قرمز خون فراوان است. اپیمریزاسیون اسید D- گلوکورونیک به اسید L- یدوروونیک بعد از قرارگیری آن در هپارین یا هیپازان سولفات رخ می‌دهد (ص ۸۹۹).

اسید گلوکورونیک با اکسیداسیون UDP- گلوکز تولید می‌شود

سنتز اسید گلوکورونیک از گلوکز در شکل ۱۶-۶ خلاصه شده است. یکی از مراحل مهم، اکسیداسیون UDP- گلوکز توسط UDP- گلوکز دهیدروژناز می‌باشد (شکل ۱۶-۷). اسید



شکل ۱۶-۶ بیوسنتز اسید D- گلوکورونیک از گلوکز.



شکل ۷-۱۶ تولید اسید UDP-گلوکورونیک از UDP-گلکز.

شکل ۸-۱۶ مسیر اکسیداسیون اسید گلوکورونیک.

گلوکورونیک توسط NADPH به اسید L-گلونیک احیاء می‌شود (شکل ۸-۱۶). اسید گلونیک می‌تواند به اسید ۳-کتوگلونیک اکسیده و سپس به L-گزیلولوز دیکربوکسیله شود. در انسان، L-گزیلولوز کتوپنتوزی است که در پنتوزوری اصلی^۱ دفع می‌شود (ارتباط بالینی ۵-۱۶). به طور طبیعی، L-گزیلولوز به گزلیتول احیاء و دوباره به D-گزیلولوز اکسیده و سپس به گزیلولوز ۵-فسفات فسفریله می‌شود که خود وارد مسیر پنتوز فسفاتی می‌گردد که

ارتباط بالینی ۱۶-۵

پنتوزوری (OMIM ۲۶۰۸۰۰): کمبود گزلیتول دهیدروژناز؛ L-گزیلولوز ردوکتاز

به نظر نمی‌رسد مسیر اکسیداسیون اسید گلوکوروئیک برای متابولیسم کربوهیدرات‌ها در انسان لازم باشد، زیرا افرادی که در آنها این مسیر مسدود می‌باشد، از مریضی رنج نمی‌برند. یک حالت متابولیکی، تحت عنوان پنتوزوری ایدیوپاتیک حاصل کاهش فعالیت L-گزیلولوز ردوکتاز

متصل به NADP می‌باشد که گزیلولوز را به گزلیتول احیاء می‌کند. از اینرو، افراد مبتلا، به‌خصوص به دنبال خوردن اسید گلوکوروئیک، مقادیر زیادی پنتوز را در داخل ادرار دفع می‌کنند.

ارتباط بالینی ۱۶-۶

اسید آسکوربیک (ویتامین C) از اسید گلوکوروئیک مشتق می‌شود

اسید گلوکوروئیک به اسید 1-گولونیک احیاء شده و سپس از طریق 1-گولونولاکتون به اسید 1-آسکوربیک (ویتامین C) در گیاهان و اکثر حیوانات عالی دیگر تبدیل می‌شود. انسان و سایر پرمات‌ها به همراه خوکیه هندی فاقد آنزیمی هستند که تبدیل 1-گولونولاکتون به اسید 1-آسکوربیک

را کاتالیز می‌کند و به همین دلیل اسید آسکوربیک برای آنها یک ویتامین است. کمبود ویتامین C در رژیم غذایی سبب آسکوربوت می‌شود که اختلالی در بافت همبند است و منجر به خونریزی‌های متعدد به همراه تضعیف بهبود زخم می‌شود.

www.Lehninger.ir

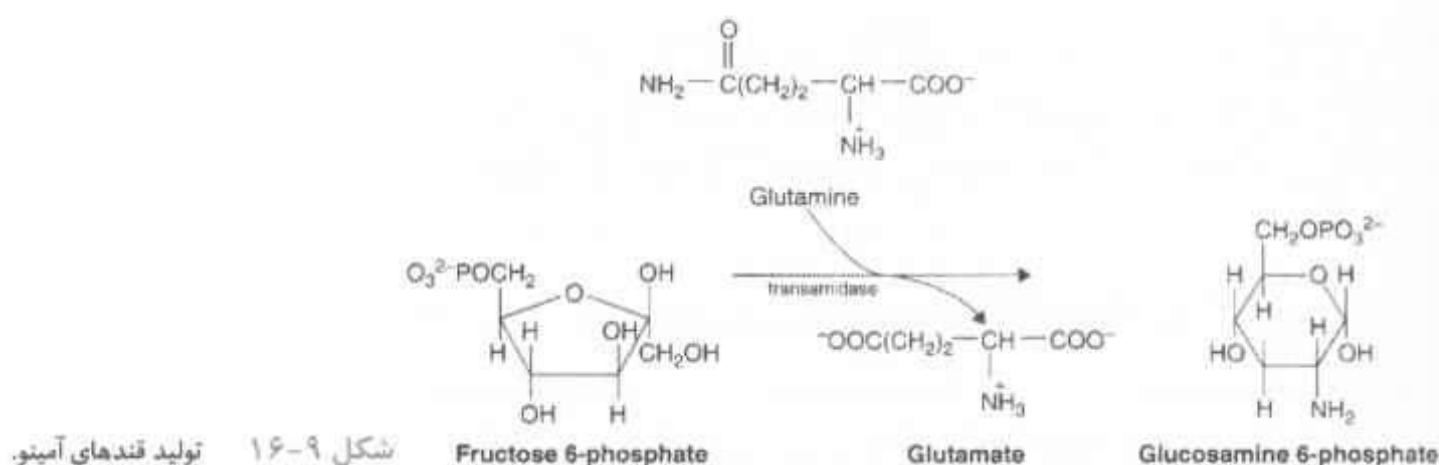
ارتباط بالینی ۱۶-۷

اسید گلوکوروئیک: اهمیت فیزیولوژیک تولید گلوکوروئید

اهمیت بیولوژیکی اسید گلوکوروئیک شامل کونژوگاسیون با برخی مواد داخلی و خارجی در واکنشی برای تولید گلوکوروئیدها می‌باشد که توسط UDP-گلوکوروئیل ترانسفراز کاتالیز می‌شود. کونژوگاسیون با اسید گلوکوروئیک تولید یک ترکیب شدیداً اسیدی می‌کند که در مقایسه با پیش‌ساز خود، در pH فیزیولوژیک حلالیت بیشتری در آب دارد و به موجب آن سبب تسریع در انتقال و دفع آن می‌شود. تولید گلوکوروئید در سم‌زدایی داروها، دفع استروئیدها، و متابولیسم بیلی روبین مهم می‌باشد. بیلی روبین محصول متابولیکی اصلی حاصل از تجزیه هم، گروه پروستتیک هموگلوبین، می‌باشد. مرحله اصلی در دفع بیلی روبین، کونژوگاسیون با اسید گلوکوروئیک

توسط UDP-گلوکوروئیل ترانسفراز می‌باشد. فعالیت کامل این آنزیم ممکن است چند روز تا چند هفته بعد از تولد نمایان شود. اکثر موارد یرقان فیزیولوژیک نوزادان حاصل ناتوانی کبد نوزاد در تولید بیلی روبین گلوکوروئید با سرعت معادل تولید بیلی روبین می‌باشد. سوش جهش یافته موش‌های Wistar Gunn دچار کمبود UDP-گلوکوروئیل ترانسفراز هستند که منجر به هیپر بیلی روبینمی ارثی می‌شود. در انسان، وضعیت مشابهی در یرقان غیرهمولیتیک خانوادگی مادرزادی (سندروم کریگلر-نيجر) وجود دارد؛ بیماران مبتلا نمی‌توانند به شکل مؤثری ترکیبات خارجی را با اسید گلوکوروئیک کونژوگه کنند.

قبلاً به آن اشاره شد. اسید گلوکوروئیک همچنین پیش‌ساز برای اسید 1-آسکوربیک (شکل ۱۶-۸) در حیواناتی است که ویتامین C را سنتز می‌کنند (ارتباط بالینی ۱۶-۶). اسید گلوکوروئیک همچنین از طریق تولید کونژوگه‌های گلوکوروئیدی در سم‌زدایی شرکت می‌کند (ارتباط بالینی ۱۶-۷). مسیر اسید گلوکوروئیک در بافت چربی فعال است و فعالیت آن معمولاً در بافت حیوانات گرسنه یا دیابتی بالا می‌باشد.



به دنبال دکربوکسیلاسیون، اکسیداسیون-احیاء و ترانس آمیداسیون

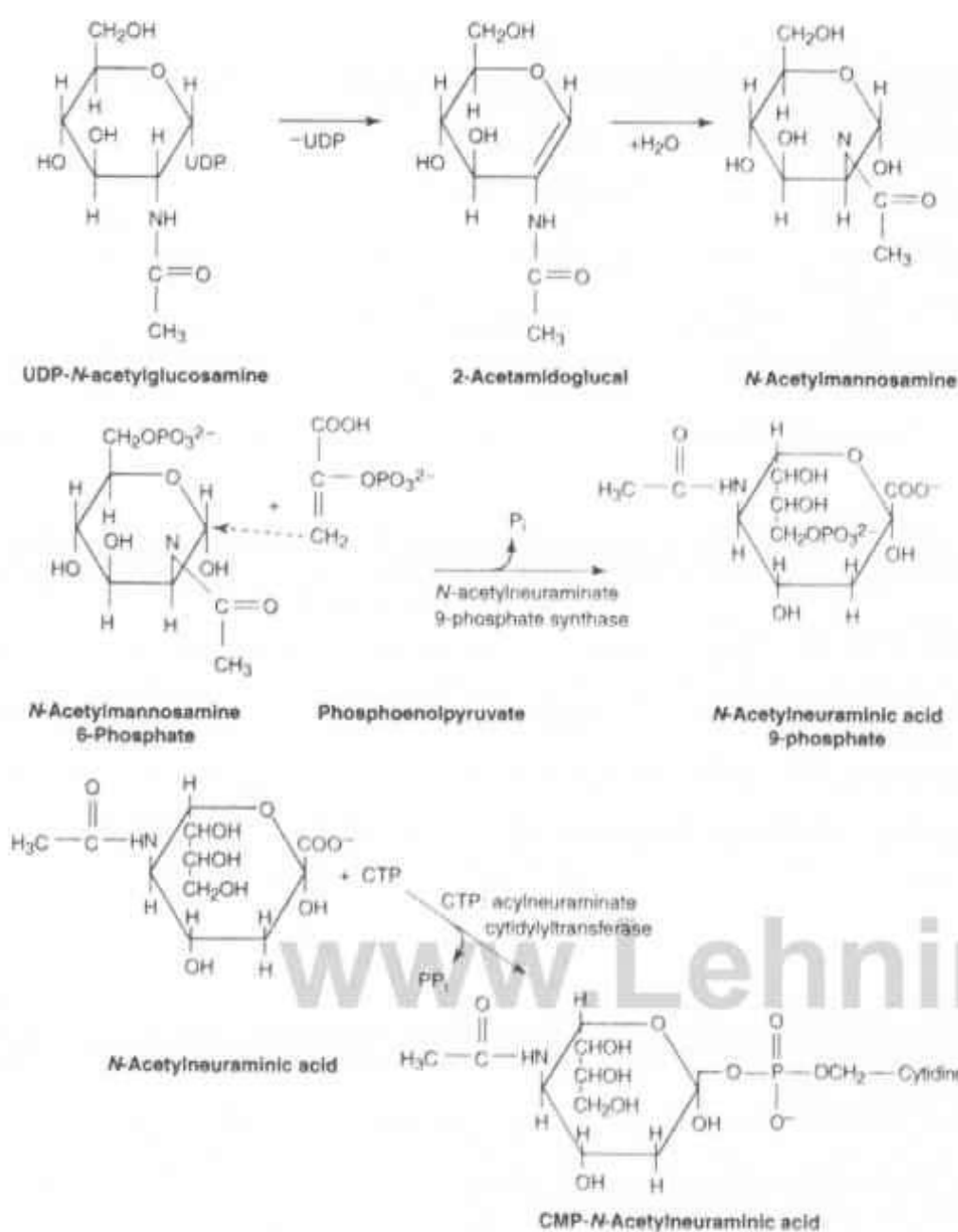
قندها، محصولات ضروری تولید می‌شوند.

تنها دکربوکسیلاسیون شناخته شده یک قند متصل به نوکلئوتید، تبدیل اسید UDP-گلو-کوروبونیک به UDP-گزیلوز است که برای سنتز پروتئوگلیکان‌ها مورد نیاز می‌باشد (ص ۹۰۰) و یک مهارکننده قوی تولید اسید UDP-گلوکوروبونیک توسط UDP-گلوکز دهیدروژناز است (شکل ۷-۱۶)؛ لذا میزان این پیش سازهای قندی متصل به نوکلئوتید را از طریق یک مکانیسم پس نوردی حساس تنظیم می‌کند.

داکسی هگزوزها و دی‌داکسی هگزوزها نیز از قندهای پیش ساز متصل به نوکلئوزید دی فسفات‌ها سنتز می‌شوند. E-رامنوز طی یک سری واکنش‌های اکسیداسیون-احیایی سنتز می‌شود که با dTDP-گلوکز آغاز و تولید dTDP-رامنوز می‌کنند؛ GDP-فوکوز به شکل مشابهی از GDP-مانوز و همچنین دی‌داکسی هگزوزهای مختلف سنتز می‌شود. تولید قندهای آمینو که اجزاء اصلی اولیگو- و پلی ساکاریدهای مرکب انسانی و همچنین اجزاء آنتی بیوتیک‌ها هستند، با ترانس آمیداسیون صورت می‌پذیرد؛ با همین مکانیسم، گلوکزآمین ۶- فسفات از فروکتوز ۶- فسفات و گلوتامین تولید می‌شود (شکل ۹-۱۶). گلوکزآمین ۶- فسفات می‌تواند به N-استیل گلوکزآمین ۶- فسفات N-استیل شود و به دنبال آن ایزومریزاسیون به N-استیل گلوکزآمین ۱- فسفات و سپس تولید N-UDP-استیل-گلوکزآمین صورت گیرد. ترکیب اخیر پیش سازی برای سنتز گلیکو پروتئین‌ها و N-UDP-استیل گالاکتوزآمین است که خود برای سنتز پروتئوگلیکان‌ها مورد نیاز می‌باشد. فروکتوز ۶- فسفات-گلوتامین ترانس آمیداز تحت کنترل منفی توسط N-UDP-استیل گلوکزآمین قرار دارد (شکل ۴-۱۶ را ببینید). این تنظیم در برخی بافت‌ها نظیر پوست مهم است که در آن این مسیر تا ۲۰٪ مصرف گلوکز را شامل می‌شود.

اسید سیالیک از N-استیل گلوکزآمین مشتق می‌شود

محصول دیگر N-UDP-استیل گلوکزآمین، یعنی اسید N-استیل نورامینیک، یکی از اعضا خانواده قندهای ۹ کرینه به نام اسیدهای سیالیک است (شکل ۱۰-۱۶). اپیمریزاسیون N-UDP-



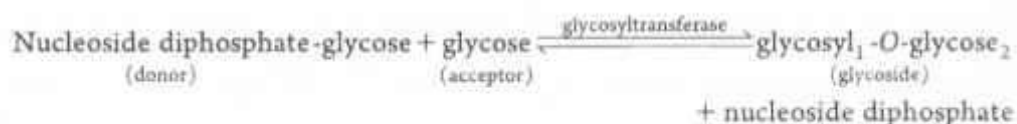
شکل ۱۶-۱ • بیوسنتز N-CMP-استیل-نورامینیک اسید.

استیل گلوکزآمین توسط یک ۲-ایسمر از سبب تولید N-استیل مانوزآمین می شود. این واکنش احتمالاً با حذف ترانس UDP و تولید ترکیب واسطه غیراشباع ۲-استامیدوگلوکال پیشرفت می کند. در بافت های پستانداران، N-استیل مانوزآمین به N-استیل مانوزآمین ۶-فسفات فسفریله می شود که با فسفوانول پیرووات ترکیب و تولید اسید N-نورامینیک ۹-فسفات می کند. در ادامه فسفات برداشت شده و تولید اسید CMP-استیل نورامینیک می شود. تمامی این واکنش ها در سیتوزول انجام می شوند، به غیر از آخرین واکنش که در هسته انجام شده و به دنبال آن اسید N-CMP-استیل نورامینیک به داخل سیتوپلاسم انتقال داده می شود.

۱۶-۳ • بیوسنتز پلی ساکاریدهای مرکب

بخش های قندی پلی ساکاریدها از طریق پیوندهای گلیکوزیدی تولیدی توسط گلیکوزیل-ترانسفرازها اتصال پیدا می کنند که واحد گلیکوزیل را از یک مشتق نوکلئوتیدی به یک

انتهای غیراحیاء‌کننده یک قند گیرنده انتقال می‌دهند. بیش از ۱۸۰ ژن مربوط به گلیکوزیل-ترانسفرازها مورد شناسایی قرار گرفته‌اند. یک گلیکوزیل ترانسفراز خاص برای پذیرنده قند، قند انتقالی، و اتصال تولیدی اختصاصی است. یک واکنش گلیکوزیل ترانسفراز به شرح زیر می‌باشد:



بیش از ۴۰ نوع پیوند گلیکوزیدی در اولیگوساکاریدهای پستانداران و بیش از ۱۵ مورد در گلیکوزآمینوگلیکان‌ها مورد شناسایی قرار گرفته است. تعداد اتصالات ناشی از تنوع منوساکاریدهای درگیر و تولید اتصالات α و β با هر کدام از گروه‌های هیدروکسیل قابل دسترسی بر روی ساکارید پذیرنده می‌باشد. این موضوع مطرح می‌نماید که اولیگو-ساکاریدها پتانسیل محتوای اطلاعاتی زیادی را دارند؛ بر همین اساس، فعالیت بیولوژیکی بسیاری از مولکول‌ها توسط ماهیت ریشه‌های قندی ترکیب تعیین می‌شود. برای مثال، ویژگی آنتی‌ژنیکی انواع گروه‌های خونی اصلی با ترکیب قندی مولکول‌های سطح سلول تعیین می‌شود (ارتباط بالینی ۸-۱۶). N-استیل‌گالاکتوزآمین شاخص ایمنی خون نوع A و گالاکتوز شاخص ایمنی خون نوع B می‌باشد. برداشت N-استیل‌گالاکتوزآمین از گلبول‌های قرمز نوع A یا گالاکتوز از گلبول‌های قرمز نوع B آنها را به گلبول‌های قرمز نوع O تبدیل می‌کند. به شکل روبه افزایشی سایر نمونه‌های مربوط به قندهایی که تعیین‌کننده ویژگی برای گیرنده سطح سلولی هستند و تعاملات لکثینی، هدفمندسازی سلول‌ها به بافت‌های خاص، و باقیماندن یا برداشت برخی مولکول‌ها از گردش خون، در حال شناسایی می‌باشند. تمامی پیوندهای گلیکوزیدی که در ترکیبات بیولوژیکی مورد شناسایی قرار گرفته‌اند، توسط

ارتباط بالینی ۸-۱۶

مواد گروه‌های خونی

را کد می‌کند. قندهایی که توسط آنزیم‌های A و B انتقال داده می‌شوند، به اولیگوساکارید اختصاصی H اضافه می‌گردند. ژن لوپس (Le) فوکوزیل-ترانسفراز دیگری را کد می‌کند که فوکوز را به یک N-استیل‌گلوکزآمین موجود در پیش‌ساز اضافه می‌کند. عدم وجود محصول ژن H منجر به تولید شاخص اختصاصی Le^a می‌شود، درحالی‌که عدم وجود هر دو آنزیم H و Le^a مسئول ویژگی Le^b می‌باشد. تشریح این شاخص‌های اولیگوساکاریدی، نقطه عطفی در شیمی کربوهیدرات‌ها است. داشتن این شناخت برای انتقال فراورده‌های خونی ضروری است و از نظر مسائل قانونی و تاریخی مهم می‌باشد.

سطح گلبول‌های قرمز انسان توسط مخلوط پیچیده‌ای از شاخص‌های آنتی‌ژنیکی اختصاصی پوشیده شده است که بسیاری از آنها پلی‌ساکاریدهای پیچیده‌ای هستند. حدود ۱۰۰ شاخص گروه خونی وجود دارد که متعلق به ۲۱ سیستم گروه خونی مستقل می‌باشند. بیشترین مطالعات بر روی سیستم گروه خونی ABO و سیستم با ارتباط نزدیک لوپس انجام شده است. تنوع ژنتیکی به واسطه گلیکوزیل ترانسفرازهای مسئول ستر شاخص‌های هتروپلی‌ساکاریدی به وجود می‌آید. ژن H یک فوکوزیل ترانسفراز را کد می‌کند که فوکوز را به یک گالاکتوز محیطی در پیش‌ساز هتروپلی-ساکاریدی اضافه می‌کند. آلل A یک N-استیل‌گلوکزآمین گلیکوزیل ترانسفراز، آلل B یک گالاکتوزیل ترانسفراز و آلل O یک پروتئین غیرفعال

آنزیم‌های هیدرولیتیک اختصاصی، یعنی گلیکوزیدازها، تجزیه می‌شوند. علاوه بر اینکه این آنزیم‌ها ابزارهای باارزشی برای تشریح ساختمانی اولیگوساکاریدها هستند، این کلاس آنزیم‌ها پایه بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی متابولسم کربوهیدرات‌های مرکب هستند که به دلیل نقص در گلیکوزیدازها حاصل می‌شوند (ارتباطات بالینی ۱۰-۱۶ و ۱۱-۱۶ را ببینید).

۴-۱۶ • گلیکوپروتئین‌ها

گلیکوپروتئین‌ها به صورت پروتئین‌های کونژوگه‌ای تعریف می‌شوند که یک یا چند ساکارید بدون واحد تکراری سریال دارند که به شکل کووالان به پروتئین متصل می‌باشند. پروتئوگلیکان‌ها این تعریف را ندارند (ص ۸۹۷). گلیکوپروتئین‌های موجود در غشاءهای سلولی یک نقش مهم در رفتار سلول‌ها و به‌خصوص در فعالیت‌های بیولوژیکی غشاء دارند. گلیکوپروتئین‌ها اجزاء موکوس ترش‌حی توسط سلول‌های اپی تلیال هستند، به عنوان روانساز عمل می‌کنند، و بافت‌های پوشاننده سیستم‌های تنفسی، گوارشی، و تناسلی زنان را محافظت می‌کنند. بسیاری از پروتئین‌های ترشح‌شده گلیکوپروتئینی هستند و شامل هورمون‌هایی نظیر هورمون محرک فولیکولی، هورمون تولیدکننده جسم زرد، و گنادوتروپین جفتی و پروتئین‌های پلاسمایی نظیر اوروسوموکوئیدها^۱، سرولوپلاسمین، پلاسمینوژن، پروترومبین و ایمونوگلوبولین‌ها می‌باشند.

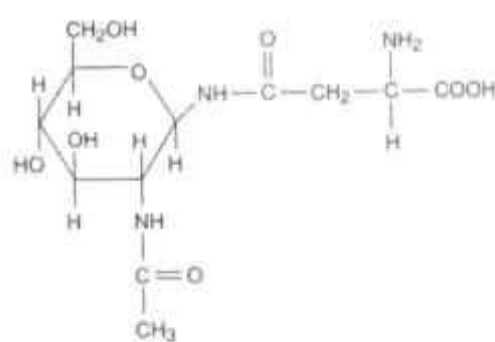
www.Lehninger.ir

گلیکوپروتئین‌ها حاوی مقادیر متغیری از کربوهیدرات‌ها هستند

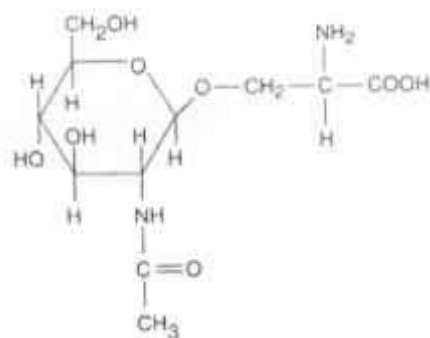
میزان کربوهیدرات در گلیکوپروتئین‌ها بسیار متغیر است. از نظر وزنی IgG‌ها حدود ۴٪ کربوهیدرات دارند، درحالی‌که این میزان در گلیکوفورین ۶۰٪، گلیکوپروتئین کیست تخمدانی انسان ۷۰٪، و گلیکوپروتئین معده‌ای انسان ۸۲٪ می‌باشد. کربوهیدرات‌ها ممکن است به شکل نسبتاً یکنواختی در طول زنجیر پلی‌پپتیدی منتشر و یا در نواحی متمرکز باشند. در گلیکوفورین A انسانی، کربوهیدرات محدود به نیمه انتهایی آمینوی زنجیر پلی‌پپتیدی است. اجزاء کربوهیدراتی گلیکوپروتئین‌ها معمولاً حاوی کمتر از ۱۵-۱۲ ریشه قندی هستند. برخی نظیر گلیکوپروتئین غده تحت‌فکی (یک ریشه N-استیل- α -D-گالاکتوزآمینیل) و در تعدادی از کلاژن‌های پستانداران (یک ریشه α -D-گالاکتوزیل)، فقط یک بخش قندی وجود دارد. به‌طور کلی، ریشه‌های قندی شکل D دارند؛ موارد استثناء شامل L-فوکوز، L-ارابینوز و L-یدوروئیک اسید می‌باشند. گلیکوپروتئین‌های اورتولوگوس از گونه‌های حیوانی مختلف دارای ساختمان‌های پروتئین اولیه یکسان، ولی اجزاء کربوهیدراتی متفاوت هستند. در یک موجود زنده نیز هتروژنیته یک پروتئین خاص وجود دارد. برای مثال، ریونوکلئازهای A و B پانکراتیک، ساختمان‌های اولیه یکسان و ویژگی مشابهی در برابر سوبستراها دارند، ولی از نظر ترکیب کربوهیدراتی خود بسیار متفاوت می‌باشند.

1. Orosomucoids

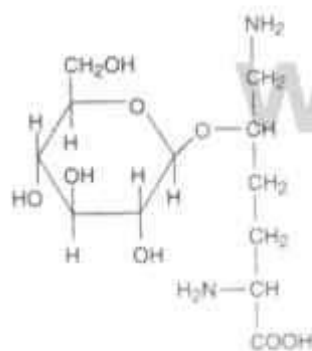
2. Human ovarian cyst glycoprotein



Type I N-Glycosyl linkage to asparagine



Type II O-Glycosyl linkage to serine



Type III O-Glycosyl linkage to 5-hydroxylysine

شکل ۱۱-۱۶ ساختمان سه نوع اصلی پیوند گلیکوپتیدی.

کربوهیدرات‌ها از طریق پیوندهای N - یا O -گلیکوزیل به گلیکوپروتئین‌ها اتصال دارند. ساختمان‌های کربوهیدراتی تنها برای تعداد محدودی گلیکوپروتئین به طور کامل شرح داده شده‌اند. میکروهتروژنتی گلیکوپروتئین‌ها که از سنتز ناقص یا تخریب نسبی حاصل می‌شود، آنالیز ساختمانی را فوق‌العاده سخت می‌کند. با این حال خصوصیات عمومی نیز وجود دارند. اتصال کووالان قند به پروتئین یک خصوصیت اساسی ساختمان گلیکوپروتئینی است و فقط چند نوع پیوند مشاهده می‌گردد (ص ۱۵۲). سه نوع پیوند گلیکوزیدی اصلی که در شکل ۱۱-۱۶ نشان داده شده‌اند، شامل N -گلیکوزیل به آسپاراژین (Asn)، O -گلیکوزیل به سرین (Ser) یا ترئونین (Thr)، و O -گلیکوزیل به ۵-هیدروکسی لیزین می‌باشند؛ مورد اخیر عموماً محدود به کلاژن‌ها است. اتصالات N و O در بسیاری از گلیکوپروتئین‌ها وجود دارند و به دو نوع اولیگوساکارید (ساده و مرکب) اتصال می‌یابند. کلاس ساده یک ساختمان مرکزی از گالاکتوز (Gal) با اتصال $\beta(1 \rightarrow 3)$ به N -استیل گالاکتوزآمین (GalNAc) دارد که خود با اتصال O -گلیکوزیدی به ریشه‌های سرین یا ترئونین متصل می‌باشد. L -فوکوز (Fuc)، اسید سیالیک (NeuAc)، و N -استیل گالاکتوزآمین در انتهای غیرحیاءکننده وجود دارند. ساختمان عمومی به صورت زیر می‌باشد:

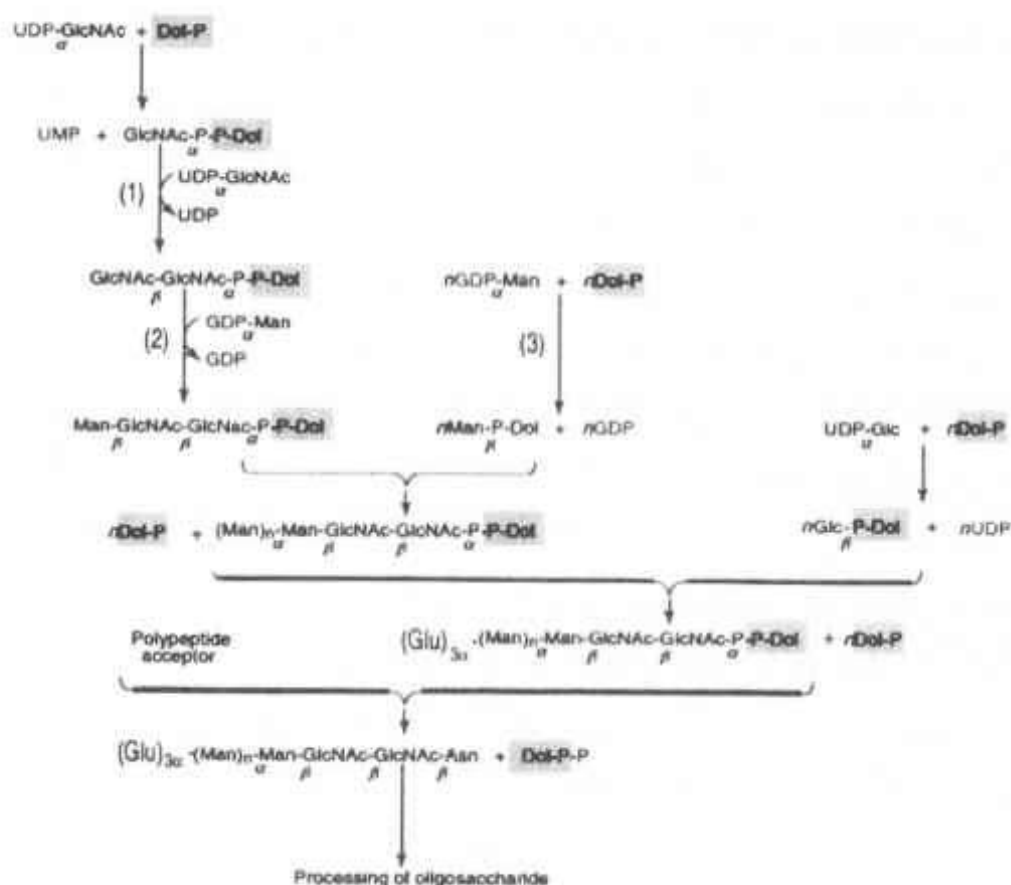


مواد گروه‌های خونی ABO و لوپس نمونه‌هایی از کلاس مرکب هستند (ارتباط بالینی ۸-۱۶) که در آنها اولیگوساکارید با اتصال N -گلیکوزیدی به آسپاراژین متصل می‌باشد. این گلیکوپروتئین‌ها معمولاً حاوی یک ساختمان مرکزی متشکل از ریشه‌های مانوز (Man) به N -استیل گلوکزآمین (GlcNAc) در ساختمان زیر می‌باشند.



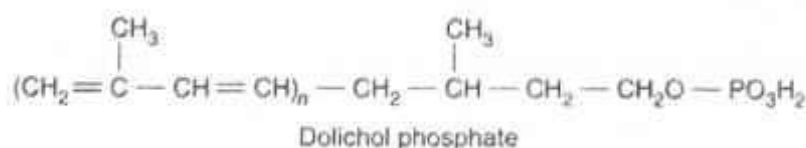
تنوع ساختمانی گلیکوپروتئین‌های با اتصال N از همایش و پردازش این بخش مرکزی در جهت تولید مجموعه بزرگی از زیرنوع‌های N -گلیکان غنی از مانوز، هیبرید و مرکب حاصل می‌شود.

سنتز گلیکوپروتئین‌های دارای اتصال N نیاز به دولیکول فسفات دارد درحالی که سنتز گلیکوپروتئین‌های دارای اتصال O -گلیکوزیدی مستلزم فعالیت متوالی گلیکوزیل ترانسفرازها است. سنتز گلیکوپروتئین‌های دارای اتصال N -گلیکوزیدی مستلزم یک مکانیسم متفاوت و پیچیده‌تری است (شکل ۱۲-۱۶). یک بخش مرکزی مشترک از قبل به صورت یک اولیگوساکارید دارای اتصال لیپیدی در سمت سیتوپلاسمی ER همایش می‌یابد و سپس با عبور از عرض دولایه به سمت مجرای ER رفته و به صورت یک واحد



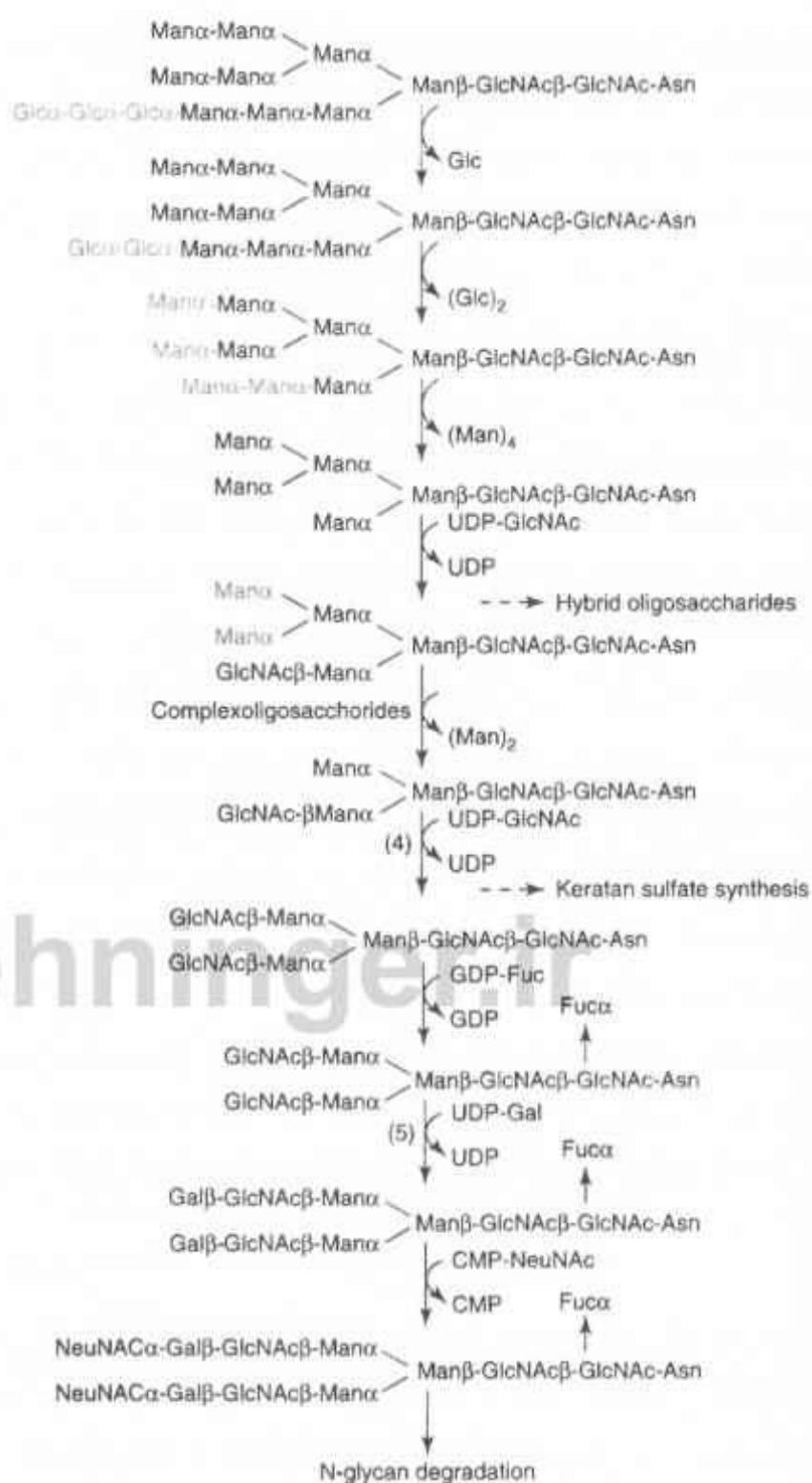
شکل ۱۲-۱۶ بیوسنتز هسته اولیگوساکاریدی در گلیکوپروتئین‌های دارای اتصال آسپارازین -N- استیل گلوکزآمین، Dol، دولیکول.

پلی پپتیدی انتقال داده می‌شود. طی سنتز، ترکیبات واسطه اولیگوساکاریدی متصل به دولیکول فسفات می‌باشند.



دولیکول‌ها پلی‌پرنول‌هایی ($\text{C}_{80} - \text{C}_{100}$) هستند که از ۱۶ تا ۲۰ واحد ایزوپرن تشکیل شده‌اند که در آنها واحد نهایی اشباع می‌باشد. این لیپیدها به دو طریق طی سنتز اولیگونوکلوئوتید عمل می‌کنند. اول، در تولید -N- استیل گلوکزآمینیل پیروفسفریل دولیکول از قندهای متصل به UDP یا دولیکول فسفات نقش دارند. دوم، در انتقال مستقیم -N- استیل گلوکزآمین و مانوز از نوکلئوتید بدون تولید ترکیبات واسطه همکاری دارند. در هر دو حالت، اولیگوساکارید در مرحله نهایی از دولیکول فسفات به یک ریشه آسپارازین در زنجیر پلی پپتیدی انتقال داده می‌شود.

بعد از انتقال به پلی پپتید، ساختمان‌های مرکزی توسط گلیکوزیل ترانسفرازها و بدون همکاری ترکیبات واسطه لیپیدی دیگر، تکمیل می‌شوند (شکل ۱۳-۱۶). مجموعه‌ای از واکنش‌های پردازشی زودرس که در بین گونه‌های مهره‌داران و انواع سلول‌ها شدیداً حفظ شده هستند، عمدتاً در ER انجام شده و به نظر می‌رسد با داشتن مناسب گلیکوپروتئین



شکل ۱۳-۱۶ مسیر پردازش برای اولیگوساکاریدهای دارای اتصال N.

حقت شده می‌باشند. به دنبال آرایش ابتدایی و آزادسازی از ER، N-گلیکان‌ها متحمل تغییرات گلیکوزیدازی و گلیکوزیل ترانسفراز دیگری می‌شوند که عمدتاً در گلژی رخ می‌دهند. چندین مسیر در راه پردازش وجود دارد که تنوع نهایی ساختمان گلیکانی (یعنی، زیرتوب‌های غنی از مانوز، هیپرید و کمپلکس) و همچنین سرنوشت ترددی گلیکوپروتئین‌ها را تعیین می‌کنند. N-گلیکان $\text{Man}_8\text{GlcNAc}_2\text{-Asn}$ موجود بر روی گلیکوپروتئین‌هایی که هدفشان بخش لیزوزومی است، با افزودن یک ریشه GlcNAc توسط GlcNAc فسفوترانسفراز

و برداشت بعدی توسط GlcNAc فسفودی استر گلیکوزیداز تغییر داده می‌شوند که یک ریشه Man-6-P را در معرض قرار می‌دهند. نقص در این فرایند اساس بیماری ذخیره‌ای لیزوزومی را فراهم می‌سازد که بیماری سلول I^۱ نامیده می‌شود (ارتباط بالینی ۸-۶ را ببینید). از آنجایی که ساختمان‌های اولیگوساکاریدی کمپلکس نیاز به مسیرهای سنتز پیچیده دارد، افزایش سریعی در تعداد ناهنجاری‌های مادرزادی گلیکوزیلاسیون^۲ (CDG) وجود داشته است که تحت عنوان بیماری‌های ژنتیکی حاصل از کمبود یا افزایش گلیکوزیلاسیون تعریف می‌شوند. در حال حاضر، ۲۸ ناهنجاری مورد شناسایی قرار گرفته‌اند که شامل ۱۶ ناهنجاری در N-گلیکوزیلاسیون پروتئین، ۶ ناهنجاری O-گلیکوزیلاسیون پروتئین، ۴ مورد ناهنجاری در هر دو N-و O-گلیکوزیلاسیون، و ۲ مورد ناهنجاری در گلیکوزیلاسیون لیپیدی می‌باشند. دامنه بسیاری از فنوتیپ‌های مختلف، از خفیف تا کشنده و از اختصاصی-عضو تا چند سیستمی ثبت شده است (ارتباط بالینی ۹-۱۶).

کاتابولیسم گلیکوکونژوگ‌ها نیز ممکن است سبب تولید فنوتیپ‌های غیرطبیعی شود. تخریب هترو-ولیگوساکاریدها توسط گلیکوزیدازهای اختصاصی کاتالیز می‌شود. اگر گلیکوزیدازها قندها را به‌طور متوالی از انتهای غبراحیاءکننده برداشت نموده و سوبسترا را در معرض گلیکوزیداز بعدی قرار می‌دهند. عدم وجود یک گلیکوزیداز خاص سبب توقف کاتابولیسم شده که نتیجه آن تجمع محصول مربوطه می‌باشد (ارتباط بالینی ۱۰-۱۶). آندوگلیکوزیدازهایی با ویژگی بیشتر نیز وجود دارند، به‌طوری که کاتابولیسم گلیکوپروتئین‌ها از فعالیت مرکب آندو و اگر گلیکوزیدازها حاصل می‌شود. بسیاری از زنجیرهای گلیکانی یکسان با اتصال N- یا O- در هر دو گروه گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدها یافت می‌شوند، لذا نقص‌های آنزیمی ممکن است بر روی تخریب هر دو نوع گلیکوکونژوگ‌ها اثر بگذارند.

عملکرد گلیکان

گلیکوزیلاسیون یکی از معمول‌ترین تغییرات بعد از ترجمه است و تقریباً نیمی از تمامی پروتئین‌های موجود در اوکاریوت‌ها گلیکوزیله هستند. جزء کربوهیدراتی یا گلیکانی گلیکو-پروتئین‌ها و گلیکولیپیدها در بسیاری از فرایندهای مهم بیولوژیکی شامل فعال‌سازی گیرنده، هدایت پیام، آندوسیتوز، چسبندگی سلولی و تردد لکوسیتی شرکت می‌کنند. گلیکان‌های سطح سلول اولین مولکول‌هایی هستند که سلول‌های دیگر، آنتی‌بادی‌ها، ویروس‌ها، و باکتری‌ها با آنها مواجه شده و آنها را مورد شناسایی قرار می‌دهند. برای مثال، بیومارکرهای اونکوفتال و مربوط به سلول بنیادی توسط بخش گلیکانی فراهم می‌گردد که انعکاسی از ویژگی اتصال آنتی‌بادی‌های مونوکلونال می‌باشد؛ یکی از سدها در برابر خشی سازی آنتی‌بادی HIV، آرایشی از کربوهیدرات‌های حفاظتی است که آنتی‌ژن‌های موجود در سطح سلول را می‌پوشانند. با وجود اینکه تنوع ساختمان‌های گلیکانی زیاد است، ویژگی توسط

1. I-cell disease

2. Congenital disorders of glycosylation

ناهنجاری‌های مادرزادی گلیکوزیلاسیون (CDGS)

ماه) می‌شوند. ناهنجاری‌های CDG-II مستلزم نقص‌های آنزیمی در آنزیم‌های پردازش‌کننده N-گلیکان هستند (شکل ۱۳-۱۶ و جدول را ببینید). به آنزیم‌های ترانسورمانسیون کربوهیدراتی (قسمت ۳-۱۶ را ببینید) CDG-Ia (فسفومانوماناز II) و CDG-Ib (فسفومانوز ایزومراز) توجه کنید که آنها نیز سبب ناهنجاری‌های گلیکوزیلاسیون می‌شوند. سایر ناهنجاری‌ها ممکن است مستلزم نقص‌هایی در O-گلیکوزیلاسیون، نظیر سندروم واکر-واربرگ^۱، گاهی ناشی از کمبودهای O-مانوزیل ترانسفراز I؛ نقص‌های مرکب N- و O-گلیکوزیلاسیون، نظیر کمبود انتقال‌دهنده CMP-سیالیک اسید و نقص‌هایی در گلیکوزیلاسیون لیپیدی نظیر کمبود گلیکوزیل فسفاتیدیل-اینوزیتول باشند. پیشرفت کمی در درمان این ناهنجاری‌ها صورت گرفته است؛ تنها CDG-Ib به شکل مؤثری قابل درمان است.

ناهنجاری‌های مادرزادی گلیکوزیلاسیون (CDGs) ناهنجاری‌های با تنوع بالینی گلیکوزیلاسیون هستند. با استفاده از وضعیت گلیکوزیلاسیون ترانسفرین سرمی به عنوان یک نشانگر شاخص، چندین نوع CDGs مورد شناسایی قرار گرفته است نوع I معمول‌ترین مورد می‌باشد که ناهنجاری‌های همایش N-گلیکانی را در ابتدای مسیر بیومستیک مانوزی را نشان می‌دهد. زن‌های ناقص متعددی مورد شناسایی قرار گرفته‌اند که منجر به ناهنجاری‌های ژنتیکی در انسان می‌شوند (جدول را ببینید). برای مثال، مانوزیل ترانسفراز I اولین ریشه مانوز را به اولیگوساکارید متصل به لیپید اتصال می‌دهد (شکل ۱۲-۱۶ را ببینید). بیماران مبتلا به نقص در این آنزیم دچار صرع، عقب‌ماندگی روانی-حرکتی، دیستروفی، میکروسفالی، هیپوتونی، کاردیومیوپاتی و سندروم نفروتیک می‌باشند که سبب مرگ زودرس (ظرف یک هفته تا ده

1. Walker-Warburg syndrome

نقص‌های آنزیمی در سنتز گلیکوپروتئین با اتصال N

ناهنجاری	نقص پروتئینی
CDG-Ia	Phosphomannomutase II
CDG-Ib	Phosphomannose isomerase
CDG-Ic	Dol-P-Glc: Man ₉ -GlcNAc ₂ -P-P-Dol glucosyltransferase (glucosyltransferase I)
CDG-Id	Dol-P-Man: Man ₅ -GlcNAc ₂ -P-P-Dol mannosyltransferase (mannosyltransferase VI)
CDG-Ie	GDP-Man: Dol-P-mannosyltransferase (Dol-P-Man synthase I) (3)
CDG-If	Lec-35 (Man-P-Dol utilization 1)
CDG-Ig	Dol-P-Man: Man ₇ -GlcNAc ₂ -P-P-Dol mannosyltransferase (mannosyltransferase VIII)
CDG-Ih	Dol-P-Glc: Glc ₁ -Man ₉ -GlcNAc ₂ -P-P-Dol glucosyltransferase (glucosyltransferase II)
CDG-Ii	GDP-Man: Man ₁ -GlcNAc ₂ -P-P-Dol mannosyltransferase (mannosyltransferase II)
CDG-Ij	UDP-GlcNAc: Dol-P-GlcNAc-P-transferase (1)
CDG-Ik	GDP-Man: GlcNAc ₂ -P-P-Dol mannosyltransferase (mannosyltransferase I) (2)
CDG-II	Dol-P-Man: Man ₆ - and Man ₈ -GlcNAc ₂ -P-P-Dol mannosyltransferase (mannosyltransferase VII-IX)
CDG-IIa	N-acetylglucosaminyltransferase II (4)
CDG-IIb	Glucosidase I
CDG-IIc	GDP-fucose transporter
CDG-IId	β -1,4galactosyltransferase (5)

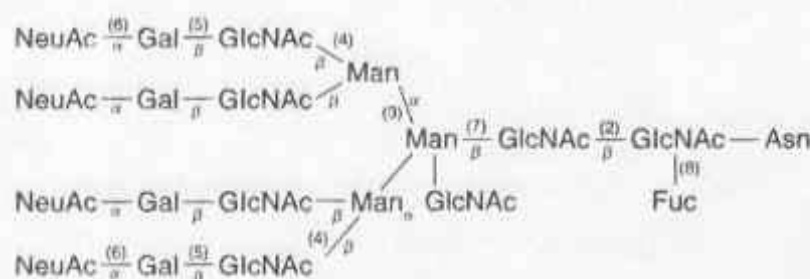
نقص‌هایی در کاتابولیسم گلیکوپروتئین‌ها

برخی خطاهای ذاتی متابولیسم مستلزم ذخیره‌سازی گلیکولیپیدها، گلیکوپپتیدها، موکوپلی ساکاریدها، و هترو-اولیگوساکاریدها هستند. این بیماری‌ها به واسطه نقص‌هایی در فعالیت گلیکوزیداز لیزوزومی به وجود می‌آیند که مانع کاتابولیسم اولیگوساکاریدها می‌شوند. اینها مستلزم انباشتگی ترکیبات مشتق از تخریب ناقص اولیگوساکاریدها در بافت‌ها و ادرار می‌باشند، و ممکن است همراه با ناهنجاری‌های اسکلتی، بزرگی کبد و طحال، آب مروارید یا عقب ماندگی ذهنی باشند. برای مثال، نقصی

در کاتابولیسم اولیگوساکاریدهای آسپاراژین N -استیل گلوکزآمین منجر به آسپارتیل گلیکوزیل آمینوری می‌شود که در آن کمبود ۴-، ۱- آسپارتیل گلیکوزیل آمین آمیدوهیدرولاز سبب تجمع ساختمان‌های متصل به آسپارتیل گلوکزآمین می‌شوند (جدول را ببینید). سایر ناهنجاری‌ها مستلزم تجمع اولیگوساکاریدهای مشتق از هم گلیکوپروتئین‌ها و هم گلیکولیپیدها هستند که ساختمان‌های اولیگوساکاریدی مشترکی دارند (جدول و ارتباط بالینی ۱۱-۱۶ را ببینید).

نقص‌های آنزیمی تخریب گلیکوپروتئین‌های نوع Asn-GlcNAc الف

بیماری	نقص آنزیمی
Aspartylglycosylaminuria	4, L-Aspartylglycosylamine amidohydrolase (2)
β -Mannosidosis	β -Mannosidase (7)
α -Mannosidosis	α -Mannosidase (3)
GM_2 gangliosidosis variant O (Sandhoff-Jatzkewitz disease)	β -N-Acetylhexosaminidases (A and B) (4)
GM_1 gangliosidosis	β -Galactosidase (5)
Mucopolidosis I (sialidosis)	Sialidase (6)
Fucosidosis	α -Fucosidase (8)

الف یک ساختمان اولیگوساکاریدی Asn-GlcNAc 

اعداد داخل پرانتز به آنزیم‌هایی اشاره دارند که آن پیوندها را هیدرولیز می‌کنند.

آنزیم‌های گلیکوزیلاسیون، گلیکوزیل ترانسفرازها و گلیکوزیدازها فراهم می‌شود. بنابراین، تنظیم فرایندهای بیوسنتیک این بیوپلیمرهای فراوان و متنوع در هدایت مکانیسم‌های مولکولی نقش دارند که از طریق آنها گلیکان‌ها در نمو و بیماری همکاری می‌کنند.

۵-۱۶ • پروتئوگلیکان‌ها

پروتئوگلیکان‌ها ماکرومولکول‌های مرکبی هستند که ممکن است شامل ۹۵٪ یا میزان بیشتری کربوهیدرات باشند، لذا بیشتر شبیه پلی‌ساکاریدها هستند تا پروتئین‌ها. زنجیرهای کربوهیدراتی این ترکیبات را گلیکوزآمینوگلیکان (یا موکوپلی‌ساکارید) می‌نامند، به‌طوری‌که بیماری‌های ذخیره‌ای ناشی از ناتوانی در تجزیه این مولکول‌ها، موکوپلی‌ساکاریدوز گفته می‌شود (ارتباط بالینی ۱۴-۱۶ را ببینید).

شش کلاس پروتئوگلیکان‌ها وجود دارند

پروتئوگلیکان‌ها شامل یک یا چند زنجیر گلیکوزآمینوگلیکانی مختلف هستند که اتصال کووالان به هسته پروتئینی دارند. شش کلاس متفاوت شناسایی شده‌اند: کندروایتین سولفات، درماتان سولفات، کراتان سولفات، هپاران سولفات، هپارین و هیالورونات. برخی خصوصیات برای تمامی این کلاس‌های متفاوت گلیکوزآمینوگلیکان‌ها مشترک است. این زنجیرهای هتروپلی‌ساکاریدی بلند غیرمنشعب بیشتر از واحدهای تکراری دی‌ساکاریدی، شامل یک هگزوزآمین و یک اسید اورونیک ساخته می‌شوند. استخلاف‌های متداول گلیکوز-آمینوگلیکان‌ها شامل گروه‌های سولفات، با اتصال استری به برخی منوساکاریدها یا با اتصال آمیدی به گروه آمینوی گلوکزآمین هستند. فقط هیالورونات سولفات نیست و اتصال کووالان به پروتئین ندارد. گروه‌های کربوکسیل مربوط به اسیدهای اورونیک و گروه‌های سولفات در ماهیت شدیداً باردار گلیکوزآمینوگلیکان‌ها نقش دارند. بار الکتریکی و ساختمان ماکرو-مولکولی گلیکوزآمینوگلیکان‌ها در ایفاء نقش آنها به عنوان عناصر حمایتی در بافت همبند مهم می‌باشد. گلیکوزآمینوگلیکان‌های مربوط به پروتئوگلیکان‌ها، اجزاء غالب ماتریکس خارج سلولی و سطوح سلولی هستند که در چسبندگی و پیام‌رسانی سلولی همکاری می‌کنند.

اسید هیالورونیک کوپولیمری از N-استیل گلوکزآمین و اسید گلوکورونیک است

هیالورونات متفاوت از سایر انواع گلیکوزآمینوگلیکان‌ها است. این ترکیب غیرسولفات است، اتصال کووالان به پروتئین ندارد، و توسط باکتری‌ها و همچنین سلول‌های حیوانی تولید می‌شود. علت طبقه‌بندی هیالورونات به عنوان یک گلیکوزآمینوگلیکان این است که شباهت ساختمانی با این پلیمرها دارد و تنها شامل واحدهای دی‌ساکاریدی تکراری N-استیل-گلوکزآمین و اسید گلوکورونیک است (شکل ۱۴-۱۶). با وجود اینکه هیالورونات کمترین پیچیدگی ساختمان شیمیایی گلیکوزآمینوگلیکان‌ها را دارد، اندازه آن ممکن است $10^5 - 10^7$ Da به برسد. به دلیل توده بزرگ، خصوصیت پروتئولیتیک و حجم بزرگی که در محلول اشغال می‌کند، هیالورونات به عنوان یک روانساز^۱ و جاذب شوک^۲ عمل می‌کند.

ارتباط بالینی ۱۱-۱۶

ناهنجاری‌های گلیکولیپیدی

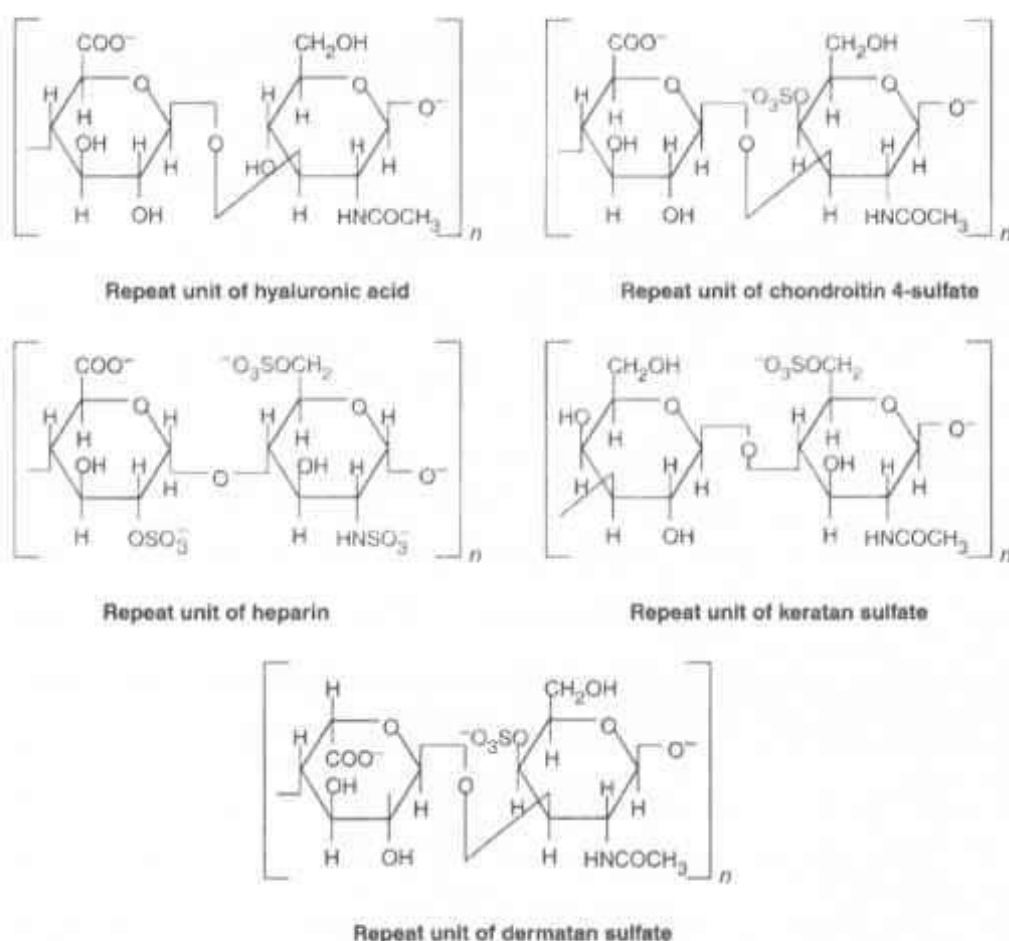
مجموعه‌ای از بیماری‌های ژنتیکی انسانی حاصل نقص در هیدرولازهایی هستند که غالباً بر روی سوبستراهای گلیکولیپیدی اثر می‌کنند و این نقص‌ها منجر به تجمع محصولات گلیکولیپیدی و گانگلیوزیدی می‌شوند. علائم بالینی مرتبط با هر کدام از این گلیکونوزوگه‌ها ممکن است تفاوت‌های زیادی داشته باشند. هرچند، به‌خاطر غالب بودن لیپیدها در سیستم عصبی، این ناهنجاری‌ها اغلب با تخریب بافت عصبی و زوال ذهنی و حرکتی شدید همراه می‌باشند.

نقص‌های آنزیمی در تخریب گلیکولیپیدها

بیماری	نقص آنزیمی
Tay-Sachs	β -Hexosaminidase A
Sandhoff	β -Hexosaminidases A and B
GM ₁ gangliosidosis	β -Galactosidase
Sialidosis	Sialidase
Fabry	α -Galactosidase
Gaucher	β -Glucoceramidase
Krabbe	β -Galactoceramidase
Metachromatic leukodystrophy	Arylsulfatase A (cerebroside sulfatase)

1. Lubricant

2. Shock absorbant



شکل ۱۴-۱۶ واحدهای تکراری موجود در زنجیرهای گلیکوزآمینوگلیکانی.

هیالورونات در ماتریکس خارج سلولی فراگیر است و در داخل مایع مفصلی، مایع زجاجیه و طناب نافی یافت می شود.

کندروایتین سولفات ها فراوان ترین گلیکوزآمینوگلیکان ها هستند

کندروایتین سولفات ها از طریق یک قطعه ارتباطی تراساکارییدی به ریشه های اختصاصی سرین موجود در هسته پروتئینی متصل می شوند.



هر زنجیر حاوی ۳۰ تا ۵۰ واحد دی ساکارییدی (۲۵-۱۵ kDa)، متشکل از N -استیل گالاکتوزآمین و اسید گلوکورونیک است که به قطعه ارتباطی اتصال دارد (شکل ۱۴-۱۶). این دی ساکاریدها می توانند در موقعیت کرین ۴ یا کرین ۶ در N -استیل گالاکتوزآمین سولفات ها شوند. یک مولکول کندروایتین سولفات متوسط متشکل از حدود ۱۰۰ زنجیر کندروایتین متصل به هسته پروتئینی است که یک جرم 1.5×10^6 Da را به وجود می آورد. فراورده های پروتئوگلیکانی فوق العاده ناهمگن هستند که از نظر تعداد و توزیع زنجیرهای پلی ساکارییدی، طول کندروایتین سولفات، و شدت سولفاسیون تفاوت دارند. پروتئوگلیکان های کندروایتین سولفات ممکن است به شکل غیرکوالان با هیالورونات تجمع یابند و اجزاء برجسته غضروف، تاندون ها، لیگامان ها و همچنین مغز، کلیه و ریه هستند.

ارتباط بالینی ۱۶-۱۲

هپارین یک ضدانعقاد است

هپارین یک گلیکوزآمینوگلیکان سولفات طبیعی است که برای کاهش احتمال ایجاد لخته در بیماران مورد استفاده قرار می‌گیرد. هم در داخل بدن و هم در لوله آزمایش، هپارین از طریق اتصال به یک مهارکننده فرایند انعقاد، مانع فعال‌سازی فاکتورهای انعقادی می‌شود. این مهارکننده آنتی-ترومبین III می‌باشد که یک مهارکننده پروتئینی سرین پروتئاز است. در غیاب هپارین، آنتی‌ترومبین III به آمستگی (۱۰ تا ۳۰ دقیقه) با چندین فاکتور انعقادی ترکیب شده و تولید کمپلکس‌هایی می‌کند که فاقد فعالیت پروتئولیتیک هستند؛ در حضور هپارین، کمپلکس‌های غیرفعال ظرف چند ثانیه تولید می‌شوند. آنتی‌ترومبین III یک ریشه آرژنین دارد که با سرین جایگاه فعال فاکتورهای Xa و IXa ترکیب می‌شود؛ لذا این مهار استوکیو-متریکی است. کمبود هتروزیگوس آنتی‌ترومبین III منجر به افزایش خطر ترومبوز در وریدها و مقاومت نسبت به عمل هپارین می‌شود.

درماتان سولفات حاوی L-یدوروونیک اسید است

درماتان سولفات از این نظر با کندروایتین سولفات اختلاف دارد که اسید اورونیک غالب آن اسید L-یدوروونیک است، ولی مقداری اسید D-گلوکورونیک نیز وجود دارد. ایمیریزاسیون اسید D-گلوکورونیک به اسید L-یدوروونیک بعد از قرارگیری در داخل زنجیر پلی‌پپتیدی رخ می‌دهد و با فرایند سولفاسیون جفت می‌شود. اتصالات گلیکوزیدی موقعیت و کونفیگوراسیون مشابه کندروایتین سولفات‌ها، با زنجیرهای پلی‌ساکاریدی دارای اندازه متوسط $Da \times 10^4 - 5 \times 10^4$ دارند. همانند هپارین، درماتان سولفات ضدترومبوز است و تنها خاصیت کمی به عنوان ضدانعقاد خون کامل و پاک‌کننده لیپیدهای خون دارد. درماتان سولفات در پوست، عروق خونی و دریچه‌های قلبی یافت می‌شود.

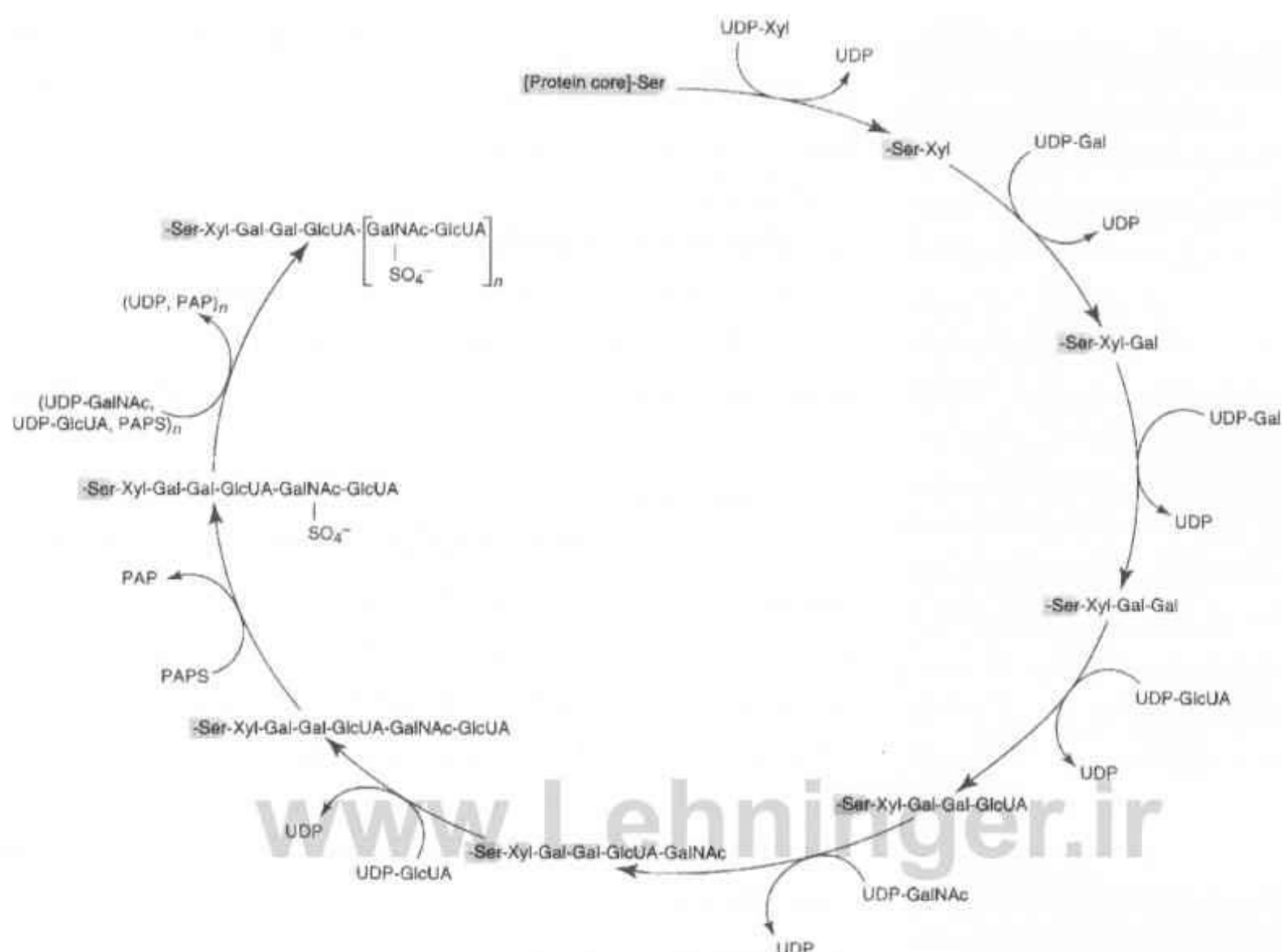
هپارین و هپاران سولفات متفاوت از سایر گلیکوزآمینوگلیکان‌ها است

گلوکزآمین و اسید D-گلوکورونیک یا اسید L-یدوروونیک واحد تکراری دی‌ساکاریدی مشخص موجود در هپارین را تولید می‌کند (شکل ۱۴-۱۶). برخلاف بیشتر گلیکوزآمینوگلیکان‌های دیگر، هپارین حاوی اتصالات β -گلیکوزیدی است. تقریباً تمامی ریشه‌های گلوکزآمین حاوی اتصالات سولفامیدی هستند، درحالی که تعداد کمی از ریشه‌های گلوکزآمین N-استیل‌ه می‌باشند. محتوای سولفات هپارین به ۲۵ ریشه سولفات در هر واحد دی‌ساکاریدی در فراورده‌های با بیشترین فعالیت بیولوژیکی می‌رسد. علاوه بر N-سولفات و O-سولفات موجود بر روی کربن ۶ گلوکزآمین، هپارین ممکن است بر روی کربن ۳ هگزوزآمین و کربن ۲ اسید اورونیک سولفات داشته باشد. برخلاف سایر گلیکوزآمینوگلیکان‌ها، هپارین یک جزء داخل سلولی ماست سل‌ها است و غالباً به عنوان یک ضدانعقاد و یک عامل پاک‌کننده-لیپید عمل می‌کند. (ارتباط بالینی ۱۶-۱۲).

هپاران سولفات حاوی یک واحد تکراری دی‌ساکاریدی مشابه همانند هپارین است که گروه‌های N-استیل بیشتر، گروه‌های N-سولفات کمتر، و میزان پایین‌تری گروه‌های O-سولفات دارد. هپاران سولفات به عنوان جزئی از پروتئوگلیکان‌ها ممکن است خارج سلولی یا داخلی و همچنین یک جزء فراگیر سطح سلولی در بسیاری از بافت‌ها شامل دیواره عروق خونی و مغز بوده و به عنوان یک کورسپتور برای فاکتورهای رشد عمل کند.

کراتان سولفات به دو شکل وجود دارد

کراتان سولفات اساساً شامل واحد دی‌ساکاریدی N-استیل گلوکزآمین و گالاکتوز می‌باشد و اسید اورونیک ندارد (شکل ۱۴-۱۶). محتوای سولفات و همچنین استر سولفات موجود بر روی کربن ۶ گالاکتوز و هگزوزآمین متفاوت است. دو نوع کراتان سولفات از نظر محتوای کربوهیدراتی و توزیع بافتی متفاوت هستند. هر دو همچنین حاوی مانوز، فوکوز، اسید سیالیک، و N-استیل گالاکتوزآمین می‌باشند. کراتان سولفات I، از قرنیه، از طریق



شکل ۱۵-۱۶ سنتز پروتئوگلیکان کندروایتین سولفات. Xyl، گزبلوز؛ Gal، گالاکتوز؛ GlcNA، اسید گلوکورونیک؛ N-GalNAc، استیل گالاکتوز آمین؛ PAPS، فسفوادنوزین فسفوسولفات.

یک پیوند N-استیل گلوکز آمین-آسپاراژینیل که در گلیکوپروتئین ها معمول است، به پروتئین اتصال دارد. کراتان سولفات II، از غضروف، از طریق N-استیل گالاکتوز آمین به سرین یا ترئونین اتصال دارد. کراتان سولفات های اسکلتی اغلب اتصال کووالان به همان پروتئین مرکزی دارند که زنجیرهای کندروایتین سولفات دارند.

بیوسنتز کندروایتین سولفات نمونه شاخص

تولید گلیکوز آمینوگلیکان ها است

گلیکوز آمینوگلیکان ها با عمل متوالی گلیکوزیل ترانسفرازها همایش می یابند که یک منوساکارید را از یک مشتق متصل به نوکلئوتید به یک گیرنده مناسب، یا انتهای غیراحیاء کننده قند دیگر و یا یک پلی پپتید انتقال می دهند. بیوسنتز کندروایتین سولفات ها بیشتر از همه شناخته شده است (شکل ۱۵-۱۶).

اولین مرحله تولید هسته پروتئینی است و به دنبال آن شش واکنش گلیکوزیل-ترانسفرازی انجام می‌شود. برای تکمیل ناحیه اتصال تراساکارییدی بی‌همتا نیاز به ویژگی سوسترایی مطلق می‌باشد. سپس واکنش‌های N -استیل‌گالاکتوزآمینیل‌ترانسفرازی و گلوکوزونوزیل‌ترانسفرازی، پلیمریزاسیون در جهت تولید واحدهای دی‌ساکارییدی مشخص انجام می‌شود. سولفاسیون N -استیل‌گالاکتوزآمین در موقعیت کربن ۴ یا کربن ۶ با افزایش طول زنجیر انجام می‌شود. دهنده سولفات، همانند سایر سیستم‌های بیولوژیکی، ۳'-فسفودنوزین ۵'-فسفوسولفات (PAPS) می‌باشد که از ATP و سولفات طی دو مرحله سنتز می‌شود؛ این مراحل توسط آنزیم دوکاره PAPS سنتتاز کاتالیز می‌گردند (شکل ۱۶-۱۶). اهمیت سولفاسیون در شرایط کندرودیستروفیک حاصل از کمبود فرایند سولفاسیون در حیوانات و انسان، بهتر نمایان می‌شود (ارتباط بالینی ۱۳-۱۶).

سنتز سایر گلیکوزآمینوگلیکان‌ها نیاز به ترانسفرازهای دیگری دارد که برای قندها و اتصالات خاصی اختصاصی هستند. تکمیل سنتز اغلب مستلزم O -سولفاسیون، ایپریزاسیون، استیلاسیون یا N -سولفاسیون می‌باشد. سنتز هم پروتئوگلیکان‌ها و هم گلیکوپروتئین‌ها توسط مکانیسم مشابهی در سطح سنتز هگزوزآمین تنظیم می‌شود. واکنش فروکتوز ۶-فسفات گلوتامین ترانس آمیداز (شکل ۱۶-۴ را ببینید) در معرض مهار پس‌نوردی ناشی از N -UDP-استیل‌گلوکزآمین قرار دارد که در تعادل با N -UDP-استیل‌گالاکتوزآمین است. به‌طور مشابه، غلظت UDP-گزیلوز و UDP-گلوکورونیک اسید شدیداً تحت کنترل

www.Lehninger.ir



ارتباط بالینی ۱۳-۱۶

کندرودیستروفی‌های ناشی از نقص‌های سولفاسیون

سولفاسیون یکی از تغییرات اساسی گلیکوزآمینوگلیکان‌ها در خانواده‌های پروتئوگلیکانی مختلف می‌باشد. فرایند سولفاسیون مستلزم انتقال سولفات معدنی به داخل سلول از طریق انتقال‌دهنده‌های غشاء پلاسمایی، فعال‌سازی از طریق تبدیل آنها به فسفودنوزیل فسفوسولفات (PAPS) طی یک فرایند دو-مرحله‌ای که توسط PAPS سنتتاز موجود در سیتوزول کاتالیز می‌شود، سپس مصرف مستقیم توسط سولفوترانسفرازهای سیتوزولی یا انتقال PAPS از سیتوزول به کمپلکس گلژی برای مصرف توسط مجموعه‌ای از سولفو-ترانسفرازهای مجرای می‌باشد. سه ناهنجاری اتوزومال مغلوب، شامل دیس‌پلازی دیاستروفیک^۱ (DTD)، آتلوستئوژنز نوع II^۲ (AOII) و آکندروژنز نوع 1B^۳ (ACG-1B)، از جهش‌هایی در ژن DTDST حاصل می‌شوند که یک انتقال‌دهنده سولفات را کد می‌کند. مبتلایان به DTD قامت کوتاه نامتناسب را همراه با دیس‌پلازی مفصلی ژنرالیزه دارند، ولی معمولاً طول

عمر آنها طبیعی است؛ ACG-1B با اندام‌ها و تنه فوق‌العاده کوتاه مشخص می‌شوند؛ AOII یک کندرو دیس‌پلازی است که قبل از تولد کشنده می‌باشد. ناهنجاری‌های ژنتیکی ناشی از نقص‌هایی در سنتز PAPS توسط سولفوریلاز/کیناز دوکاره (PAPS سنتتاز) در هم حیوانات و هم انسان شناسایی شده است. موش خانگی کوتاه‌شکل^۴ یک ناهنجاری رشد شدید را نشان می‌دهد که منجر به اندام‌ها و تنه بسیار کوتاه و حجمه کوچک می‌شود. در انسان، دیس‌پلازی اسپوندیلواری متافیزی (نوع پاکستانی)^۵ با اندام‌های تحتانی کوتاه و کمانی، مفاصل زانوئی بزرگ‌شده، و شروع زودرس بیماری دژنراتیو مفصلی مشخص می‌گردد. این فنوتیپ‌ها واضحاً اهمیت این تغییرات بعد از ترجمه را جهت فعالیت پروتئوگلیکان‌ها، به‌خصوص در نمو و حفظ سیستم اسکلتی، نشان می‌دهند.

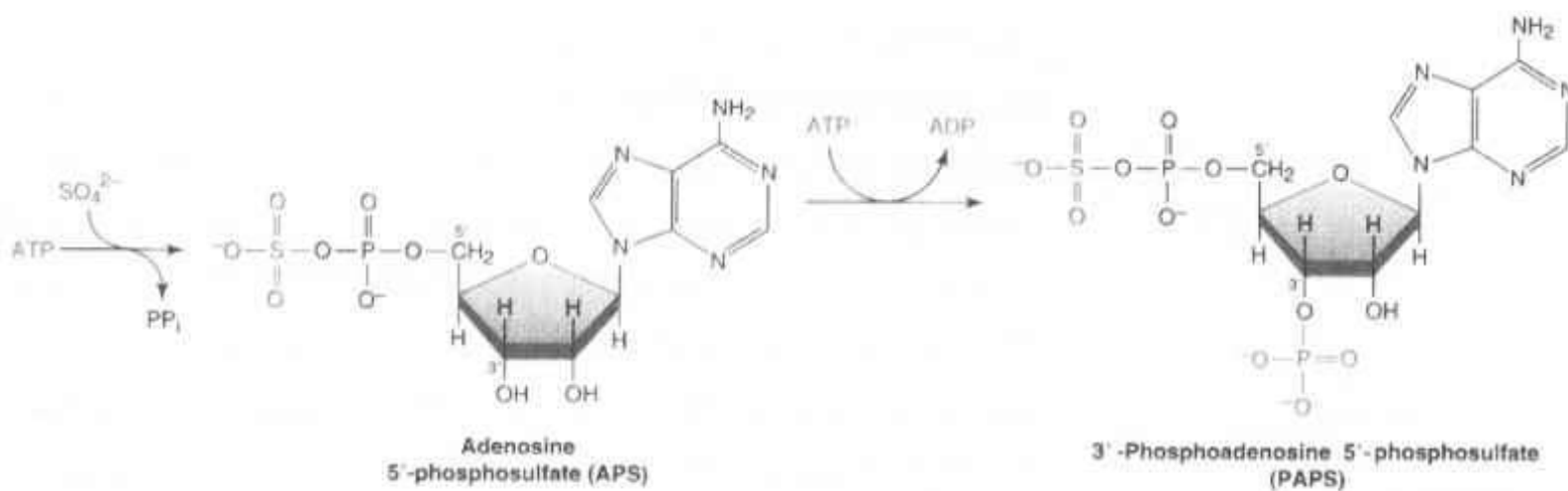
1. Diastrophic dysplasia

2. Ateolosteogenesis type II

3. Achondrogenesis type 1B

4. Barachymorphic

5. Spondyloepimetaphyseal dysplasia (Pakistani type)



شکل ۱۶-۱۶ بیوسنتز ۳'-فسفوآدنوزین ۵'-فسفوسولفات.

مهار آنزیم UDP-گلوزید هیدروژناز توسط UDP-گلوزید می‌باشد که تبدیل UDP-گلوزید به UDP-گلوزید اسید را کاتالیز می‌کند (شکل ۱۶-۴ را ببینید). از آنجایی که گلوزید اولین قندی است که طی سنتز کندروایتین سولفات، درماتان سولفات، هیپارین و هیپارین سولفات اضافه می‌شود، ابتدایی‌ترین اثر کاهش سنتز هسته پروتئینی، تجمع UDP-گلوزید خواهد بود که به حفظ تعادل بین سنتز پروتئین و گلیکوزامینوگلیکان‌ها کمک می‌کند. پروتئوگلیکان‌ها همانند گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدها، با عمل متوالی پروتئازها و گلیکوزیدازها، داستیل‌ها و سولفات‌ها تجزیه می‌شوند. بیشتر اطلاعات در خصوص متابولیسم و تجزیه پروتئوگلیکان‌ها از مطالعه موکوپلی ساکاریدوزها به دست آمده‌اند (ارتباط بالینی ۱۴-۱۶). این ناهنجاری‌های ژنتیکی با تجمع بافتی و دفع ادراری محصولات هترو-اولیگوساکاریدی مشتق از تجزیه ناقص پروتئوگلیکان‌ها، به دلیل نقص در یک یا چند هیدرولاز لیروزومی، مشخص می‌شوند.

با وجود اینکه هنوز تعریف پروتئوگلیکان‌ها براساس زنجیرهای گلیکوزامینوگلیکانی آنها انجام می‌شود، انواع جدید بیشتر براساس خصوصیات عملکردی یا موقعیت شرح داده می‌شوند. اگرکان^۱ و ورسیکان گونه‌های خارج سلولی غالب هستند؛ سین دکان^۲، CD44 و ترومبومودولین پروتئین‌های غشایی داخلی هستند؛ نوروکان^۳، برویکان^۴، سربروکان^۵ و فسفاکان^۶ بیشتر در سیستم عصبی وجود دارند. بسیاری از پروتئوگلیکان‌ها (یعنی، اگرکان، سین دکان، و بتاگلیکان) بیش از یک نوع زنجیر گلیکوزامینوگلیکانی دارند و اندازه و مقادیر نسبی آنها ممکن است طی نمو، با افزایش سن و یا وجود بیماری تغییر کند. بسیاری از ژن‌های کدکننده پروتئین‌های مرکزی پروتئوگلیکانی و آنزیم‌های بیوسنتتیک کلون شده‌اند که نشان می‌دهد این پروتئین‌های مرتبط متعلق به خانواده‌هایی با منشاء و عملکرد احتمالی مرتبط هستند.

- | | | |
|-------------|---------------|---------------|
| 1. Aggrecan | 2. Syndecan | 3. Neurocan |
| 4. Brevican | 5. Cerebrocan | 6. Phosphacan |

موکوپلی ساکاریدوزها

هر ۳۰۰۰۰ تولد می‌باشد. کمبود سولفاتاز متعدد (MSD) با کاهش فعالیت تمامی سولفاتازهای شناخته شده مشخص می‌گردد. شواهد اخیر مطرح می‌کنند که تغییر همزمان و بعد از ترجمه یک سیستمین به اسید ۲- آمینو ۳- اکسوپروپیونیک برای فعالیت سولفاتاز ضروری است و کمبود این تغییر منجر به MSD می‌شود. تشخیص قبل از تولد این ناهنجاری‌ها ممکن می‌باشد، زیرا الگوی متابولیسمی که توسط سلول‌های مبتلا گرفته شده از مایع آمنیوتیک نشان داده می‌شود، به شکل برجسته‌ای متفاوت از حالت طبیعی است.

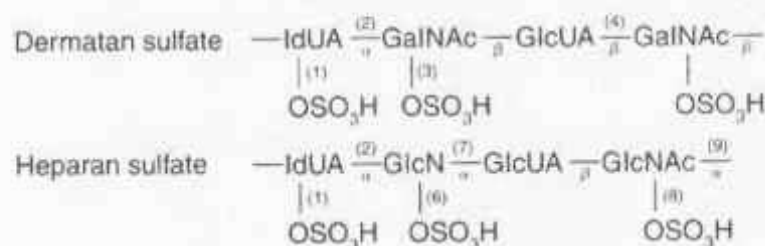
ناهنجاری‌های ژنتیکی انسانی که با تجمع و دفع بیش از حد اولیگو- ساکاریدهای مربوط به پروتئوگلیکان‌ها مشخص می‌شوند، شامل موکوپلی- ساکاریدوزها هستند. اینها از کمبود یک یا چند هیدرولاز لیپوزومی حاصل می‌شوند که مسئول تخریب درماتان و یا هپاران سولفات هستند. سندروم هورلر و سندروم سان‌فیلیپو ناهنجاری‌های اتوزومال مغلوب هستند، درحالی‌که بیماری هانترو وابسته به X می‌باشد. هر دو سندروم هورلر و هانترو یا ناهنجاری‌های اسکلتی و عقب ماندگی ذهنی مشخص می‌شوند که در حالات شدید ممکن است منجر به مرگ زودرس شوند. برعکس، نقص‌های فیزیکی در سندروم سان‌فیلیپو نسبتاً خفیف هستند، درحالی‌که عقب ماندگی ذهنی شدید می‌باشد. در مجموع، میزان بروز موکوپلی ساکاریدوزها^۱ در

1. mucopolysaccharidoses

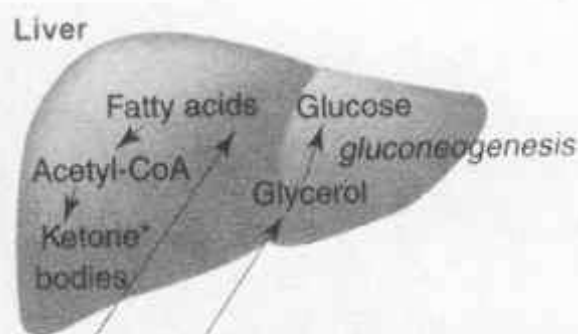
نقص‌های آنزیمی در موکوپلی ساکاریدوزها

بیماری	محصولات تجمع یافته ^{الف}	نقص آنزیمی ^ب
Hunter	Heparan sulfate	Iduronate sulfatase (1)
	Dermatan sulfate	
Hurler—Scheie	Heparan sulfate	α -L-Iduronidase (2)
	Dermatan sulfate	
Maroteaux—Lamy	Dermatan sulfate	N-Acetylgalactosamine sulfatase (3)
Mucopolidosis VII	Heparan sulfate	β -Glucuronidase (4)
	Dermatan sulfate	
Sanfilippo type A	Heparan sulfate	Heparan sulfamidase (6)
Sanfilippo type B	Heparan sulfate	N-Acetylglucosaminidase (9)
Sanfilippo type C	Heparan sulfate	Acetyl CoA : α - glucosaminide acetyltransferase
Sanfilippo type D	Heparan sulfate	N-Acetylglucosamine 6-sulfatase (8)
Morquio type A	Keratan/chondroitin sulfate	Galactose 6-sulfatase
Morquio type B	Keratan sulfate	β -Galactosidase

^{الف} ساختمان‌های مربوط به درماتان سولفات و هپاران سولفات



^ب اعداد داخل پرانتز به آنزیم‌هایی اشاره دارند که آن پیوندها را هیدرولیز می‌کنند



متابولیسم لیپیدها I: سنتز، ذخیره‌سازی و مصرف اسیدهای چرب

www.Lehninger.ir

کارنی‌تین یا کارنی‌تین پالمیتیل
ترانسفراز ۹۳۳

۱۷-۵ نقص‌های ژنتیکی در آسیل‌کوآ
دهیدروژناز ۹۳۵

۱۷-۶ بیماری رفسوم ۹۳۹

۱۷-۷ اجسام کنونی به‌عنوان سوخت،
رژیم غذایی آنکینز ۹۴۳

۱۷-۸ اسیدهای چرب به‌عنوان
ملکول‌های تنظیمی ۹۴۸

ارتباطات بالینی

۱۷-۱ چاقی ۹۱۰

۱۷-۲ نقش کلیدی متابولیسم اسیدهای
چرب در دیابت نوع ۲ با سپاس از
دنيس مک‌گاری ۹۱۱

۱۷-۳ چرخه تری‌آسیل‌گلیسرول/اسید چرب
۹۳۰

۱۷-۴ نقص‌های ژنتیکی در انتقال

• مقدمه ۹۰۶

• ۱۷-۲ ماهیت شیمیایی اسیدهای چرب و
آسیل‌گلیسرول‌ها ۹۰۷

• ۱۷-۳ انتقال اسیدهای چرب و محصولات
اولیه آنها بین اعضا ۹۱۲

• ۱۷-۴ سنتز اسیدهای چرب: لیپوژنز ۹۱۵

• ۱۷-۵ ذخیره اسیدهای چرب به‌صورت
تری‌آسیل‌گلیسرول ۹۲۶

• ۱۷-۶ مصرف اسیدهای چرب برای
تولید انرژی ۹۲۹

• ۱۷-۷ تنظیم متابولیسم اسیدهای چرب
۹۴۵

مفاهیم کلیدی

- تری آسیل گلیسرول ها ملکول های آبریزی هستند که ذخیره سوخت اصلی موجود در تمامی موجودات می باشند. در پستانداران، بیشتر تری آسیل گلیسرول در بافت چربی وجود دارد.
- در حالت تغذیه شده، ذخیره سازی خالص چربی به صورت تری آسیل گلیسرول در بافت چربی صورت می پذیرد، در حالی که در هنگام ناشتایی، بافت چربی تری آسیل گلیسرول را تجزیه کرده تا سوخت مورد نیاز بافت های دیگر را فراهم کند.
- اسیدهای چرب اساساً در کبد با اضافه شدن متوالی واحدهای دو-کربنه، با استفاده از استیل کوآ حاصل از گلوکز غذایی و سوخت های دیگر، سنتز می شوند.
- اسیدهای چرب می توانند با افزایش طول و ایجاد پیوند دوگانه تعبیر داده شوند تا تولید خانواده ای از ملکول های مختلف شود. در پستانداران برخی اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه تنها از پیش سازهای اسید
- چرب ضروری موجود در مواد غذایی سنتز می شوند.
- اکثر بافت ها تری آسیل گلیسرول ها را از ملکول های آسیل کوآ و گلیسرول ۳- فسفات تولید می کنند.
- اسیدهای چرب توسط β -اکسیداسیون به استیل کوآ تبدیل شده و سپس به عنوان سوخت توسط بافت های متعددی به مصرف می رسند.
- در هنگام ناشتایی طولانی، اجسام کتون، شامل استواسات و β -هیدروکسی بوتیرات، از استیل کوآ در کبد تولید می شوند. استفاده از اجسام کتون توسط مغز و بافت های دیگر به عنوان سوخت برای تطابق با ناشتایی طولانی مهم می باشد.
- سنتز و تجزیه اسیدهای چرب در جهت ذخیره سازی انرژی در حالت تغذیه-شده و به حرکت درآمدن انرژی در حالت ناشتایی صورت می پذیرد. به علاوه، به حرکت درآمدن اسیدهای چرب از تری آسیل گلیسرول های ذخیره شده در جهت رفع نیازهای سلولی انجام می شود.

www.Lehninger.ir • ۱۷-۱ مقدمه

لیپیدها ملکول های آبریز هستند، یعنی در آب حل نمی شوند و تمایل به ایجاد تجمعات خودبه خودی در فازهای لیپیدی دارند. اکثر لیپیدها حاوی اسیدهای چرب هستند و یا از آنها مشتق می شوند (شکل ۱-۱۷). لیپیدها فعالیت های بیولوژیکی مهم زیادی دارند. تری آسیل گلیسرول ها (شکل ۲-۱۷) سوخت ذخیره ای اصلی در بدن هستند. لیپیدهای دیگر، شامل فسفولیپیدها، گلیسرولیپیدها و کلسترول، اجزاء اصلی غشاء های بیولوژیک را تشکیل می دهند؛ خصوصیات مؤثر بر سطح بی همتهای این ترکیبات به آنها اجازه می دهد تا اسکلت غشاء را به وجود آورده و بخش های آبی موجود در داخل سلول را تعیین و جدا کنند. لیپیدهای مؤثر بر سطح فعالیت های مهم دیگری، شامل یکپارچگی کیسه هوایی موجود در ریه ها و محلول سازی مواد غیرقطبی در مایعات بدن، را نیز دارند. بالاخره، برخی لیپیدها ملکول های پیام رسان مهمی هستند. اسیدهای چرب، هورمون های استروئیدی، و ایکوزانوئیدها، شامل پروستاگلاندین ها، در برقراری ارتباط بین سلول ها مهم هستند. لیپیدهای دیگر در پیام رسانی داخل سلولی فعالیت دارند.

متابولیسم اسیدهای چرب و تری آسیل گلیسرول ها آنقدر مهم است که عدم تعادل یا کمبود این فرایندها می تواند عوارض پاتولوژیکی جدی را در انسان به همراه داشته باشد. حالات بیماری که با اختلال در عملکرد متابولیسم مرتبط هستند، شامل چاقی، دیابت، هیپرتری گلیسریدمی و کتواسیدوز می باشند. همچنین بیماری های ژنتیکی انسانی نظیر



شکل ۱-۱۷ اسیدهای چرب زنجیر-بلند چپ: اسید پالمیتیک (اشباع). راست: سیس اسید پالمیتولئیک (غیراشباع). طرح رنگی: H سفید، C خاکستری، و O قرمز.



شکل ۲-۱۷ تری آسیل گلیسرول ۱- پالمیتیل ۳،۲-دی-اولئیل گلیسرول. برای طرح رنگی، شکل ۱-۱۷ را ببینید.

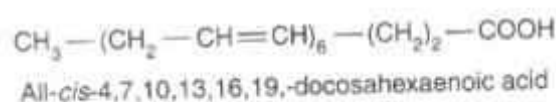
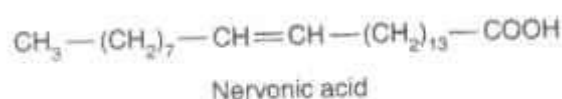
بیماری رفسوم^۱ و کمبودهایی در کارنی تین و اکسیداسیون اسیدهای چرب، وجود دارند که بر روی متابولیسم اسیدهای چرب تأثیر می‌گذارند.

اصطلاحات و شیمی لیپیدها در ضمیمه و موضوع هضم و جذب چربی‌ها در فصل ۲۵ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

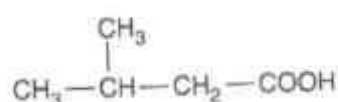
۱۷-۲ • ماهیت شیمیایی اسیدهای چرب و آسید گلیسرول‌ها

اسیدهای چرب زنجیرهای آلکیلی هستند که به یک گروه کربوکسیل ختم می‌شوند

اسیدهای چرب (شکل ۱۷-۱ را ببینید) متشکل از یک زنجیر آلکیل با یک گروه کربوکسیل انتهایی هستند. فرمول پایه یا اسید چرب کاملاً اشباع به صورت $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ می‌باشد. تقریباً تمامی اسیدهای چرب موجود در انسان تعداد کربن زوج دارند، گرچه برخی موجودات اسیدهای چربی با تعداد کربن فرد سنتز می‌کنند. انسان می‌تواند از این اسیدهای چرب برای تولید انرژی استفاده کند، ولی اینها کمتر در داخل لیپیدهای مرکب قرار داده می‌شوند. اسیدهای چرب غیراشباع، حاوی یک تا شش پیوند دوگانه در هر زنجیر، معمولاً وجود دارند. وقتی تعداد پیوند دوگانه بیش از یک باشد، این پیوندها توسط یک گروه متیلن ($-\text{CH}_2-$) از یکدیگر جدا می‌شوند. این پیوندهای دوگانه تقریباً همیشه با کونفیگوراسیون سیس وجود دارند که از طریق ایجاد یک خمیدگی در زنجیر اسید چرب، مانع بسته‌بندی منظم زنجیرها در فازهای لیپیدی می‌شوند. با ایجاد بی‌نظمی، پیوندهای دوگانه سبب کاهش درجه حرارت ذوب و افزایش سیالیت فازها می‌شوند.



شکل ۱۷-۳ اسیدهای چرب با زنجیر بسیار بلند.



شکل ۱۷-۴ اسید ایزووالریک.

اکثر اسیدهای چرب موجود در انسان، ۱۶ تا ۲۰ اتم کربن دارند، ولی ملکول‌های ۱۴ کربنه به شکل متصل به پروتئین‌ها و اسیدهای چرب با زنجیر بسیار بلند در لیپیدهای مرکب موجود در سیستم عصبی یافت می‌شوند. اینها شامل اسید نروونیک (۲۲:۱) و اسید دوکوزاهگزانوئیک، اسید چربی با شش پیوند دوگانه (شکل ۱۷-۳)، می‌باشند. برخی اسیدهای چرب دارای یک گروه α -هیدروکسیل به عنوان اجزاء لیپیدهای غشایی یافت می‌شوند. اسیدهای چرب زنجیر-شاخه‌دار که حاوی گروه‌های متیل در یک یا چند موقعیت در طول این زنجیر هستند، نیز در برخی حیوانات، از جمله انسان، یافت می‌شوند. این موضوع در ایجاد خصوصیات فیزیکی اختصاصی برخی ملکول‌های ترشحی و ساختمانی نقش دارند. برای مثال، مقادیر زیاد اسیدهای چرب زنجیر-شاخه‌دار، به خصوص اسید ایزووالریک (شکل ۱۷-۴)، در لیپیدهای مربوط به ساختمان‌های تعیین محل اکو^۲ حیوانات دریایی وجود دارند.

جدول ۱۷-۱، فراوان‌ترین اسیدهای چرب موجود در انسان را نشان می‌دهد. اعداد تعداد اتم‌های کربن و، بعد از دو نقطه (:)، تعداد پیوندهای دوگانه را نشان می‌دهند. اتم‌های

1. Refsume disease

2. Echo-locating

جدول ۱-۱۷ • اسیدهای چربی که برای انسان مهم هستند

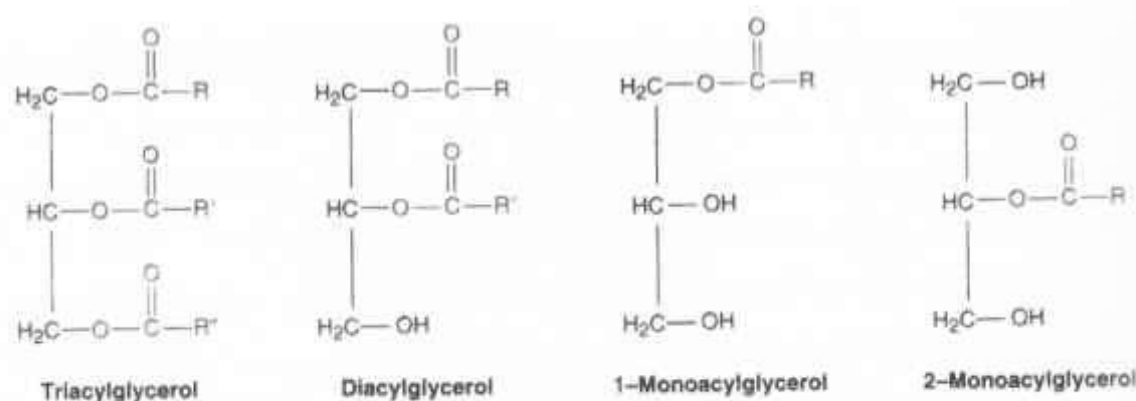
نام	فرمول عددی	فعالیت در انسان
اسید فرمیک	۱	
اسید استیک	۲:۰	
اسید پروپیونیک	۳:۰	در هنگام متابولیسم اسیدهای چرب فرد-کربن و همچنین متابولیسم ایزولوسین، والین و متیونین تولید می شود
اسید بوتیریک	۴:۰	تری آسیل گلیسرول های شیر حاوی اسیدهای چرب زنجیر کوتاه هستند
اسید میریستیک	۱۴:۰	اتصال کووالان به برخی پروتئین ها
اسید پالمیتیک	۱۶:۰	محصول اسید چرب ستار
اسید پالمیتولئیک	۱۶:۱(۹)	اسیدهای چرب ۱۶-۱۸ کربنه قسمت اعظم اسیدهای چرب موجود در تری آسیل گلیسرول ها و لیپیدهای مرکب را تشکیل می دهند
اسید استئاریک	۱۸:۰	
اسید اولئیک	۱۸:۱(۹)	
اسید لینولئیک	۱۸:۲(۹،۱۲)	اسید چرب ضروری
اسید لینولئیک	۱۸:۳(۹،۱۲،۱۵)	اسید چرب ضروری
اسید آراشیدونیک	۲۰:۴(۵،۸،۱۱،۱۴)	پیش ساز پروستاگلاندین ها و سایر ایکوزانوئیدها
اسید لیکونوسریک	۲۴:۰	
اسید نیروئیک	۲۴:۱(۱۵)	به میزان زیاد در اسفنگولیپیدها وجود دارد

کربن با شروع از کربن کربوکسیل شماره گذاری می شوند. موقعیت پیوندها، با استفاده از تعداد اتم کربن موجود در سمت کربوکسیل پیوند، در داخل پرانتز نشان داده می شوند.

بیشتر اسیدهای چرب موجود در بدن است به شکل تری آسیل گلیسرول می باشند

اسیدهای چرب اساساً به صورت استرهای گلیسرول ذخیره می شوند (اشکال ۲-۱۷ و ۵-۱۷). اکثر اسیدهای چرب موجود در انسان در داخل تری آسیل گلیسرول ها وجود دارند که در آنها هر سه گروه هیدروکسیل گلیسرول با اسیدهای چرب استریفیه می باشند. ترکیباتی با یک (منوآسیل گلیسرول ها) یا دو (دی آسیل گلیسرول ها) اسید چرب استریفیه به مقادیر نسبتاً کمی وجود دارند و بیشتر به صورت ترکیبات واسطه متابولیک در سنتز و تجزیه لیپیدهای حاوی گلیسرول عمل می کنند. گاهی برای این ترکیبات از نام های غیرعلمی منو-، دی- و تری گلیسریدها نیز استفاده می شود.

اکثر تری آسیل گلیسرول ها دارای اسیدهای چرب مختلفی هستند که در سه موقعیت گلیسرول استریفیه شده اند. توزیع اسیدهای چرب تحت تأثیر عوامل مختلفی، شامل رژیم



شکل ۵-۱۷ آسید گلیسرول‌ها.

غذایی و موقعیت آناتومیکی ملکول ذخیره‌شده، قرار دارد. در انسان، بیشتر اسیدهای چرب اشباع شده هستند و یا حاوی یک پیوند دوگانه می‌باشند که در میان آنها اسید اولئیک (۱۸:۱) معمول‌ترین می‌باشد. با وجود اینکه تری آسید گلیسرول‌ها به راحتی کاتابولیزه می‌شوند، در مقایسه از نظر شیمیایی خنثی می‌باشند. اسیدهای چرب شدیداً غیراشباع حساسیت بیشتری نسبت به اکسیداسیون غیرآنزیمی دارند.

آبگریزی تری آسید گلیسرول‌ها برای عملکرد آنها مهم است

تری آسید گلیسرول‌ها و سایر لیپیدهای مرکب حلالیت محدودی در آب دارند، زیرا زنجیرهای هیدروکربنی اسیدهای چرب تشکیل دهنده آنها پیوند هیدروژنی ایجاد نمی‌کنند. لذا تمایل دارند تا به یکدیگر و یا به گروه‌های آبگریز دیگر، نظیر استرول‌ها و زنجیرهای جانبی اسیدهای آمینه آبگریز بپیوندند. این عدم حلالیت در آب برای ذخیره تری آسید گلیسرول‌ها و برای همایش غشاءهای بیولوژیکی ضروری است.

در مقایسه با گلیکوژن، کارایی ترآسید گلیسرول‌ها در ذخیره انرژی بسیار بیشتر است. براساس وزن، با اکسیداسیون کامل تری آسید گلیسرول‌ها تقریباً دو و نیم برابر ATP تولید می‌شود. به علاوه، تری آسید گلیسرول‌ها بدون آب همراه ذخیره می‌شوند، در حالی که گلیکوژن آبدوست بوده و حدود دو برابر وزن خود به آب اتصال می‌یابد. لذا انرژی حاصل از هر گرم تری آسید گلیسرول ذخیره‌شده حدوداً چهار برابر گلیکوژن هیدراته می‌باشد. انسان تری آسید گلیسرول بیشتری را نسبت به گلیکوژن به عنوان سوخت ذخیره می‌کند. متوسط ذخایر یک انسان ۷۰ کیلوگرمی حدود ۲۵۰g گلیکوژن در کبد و عضله است. این به معنی حدود ۱۰۰۰ kcal انرژی می‌باشد که کمتر از انرژی مورد نیاز یک روز می‌باشد. برعکس، همین فرد حدود ۱۶ kg تری آسید گلیسرول به صورت ذخیره دارد که انرژی کافی برای چندین هفته گرسنگی را فراهم می‌سازد. برخلاف ذخایر گلیکوژن و اسیدهای آمینه که محدود هستند، برحسب میزان خوردن کالری، ذخایر تری آسید گلیسرول‌ها می‌تواند به میزان زیادی توسعه یابد. این موضوع تری آسید گلیسرول را به ذخیره سوخت فوق‌العاده‌ای تبدیل می‌کند، ولی می‌تواند منجر به چاقی، و در برخی موارد، دیابت (ارتباط بالینی ۱-۱۷ و ۲-۱۷) شود.



چاقی

چاقی به یک اپیدمی جهانی تبدیل شده است. طبق برآوردهای انجام شده در سال ۲۰۰۴ حدود ۲۵٪ مردم ایالات متحده چاق بودند و تا سال ۲۰۲۰ این میزان به ۴۰٪ خواهد رسید. اعداد نگران‌کننده مشابهی برای کشورهای نظیر چین و هندوستان ذکر شده است که اقتصاد در حال رشد سریعی دارند. تعریف چاقی ساختگی است و براساس وزن ایده‌آل بدن (IBW)، یعنی وزنی که با کمترین میزان بیماری و مرگ و میر مرتبط است، می‌باشد. اضافه وزن به صورت تا ۲۰٪ بالای IBW و چاقی به صورت وزن بیش از ۲۰٪ (یا بیشتر) تعریف می‌شود. شاخص توده بدن (BMI) معیاری دیگری است که معمولاً برای چاقی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این شاخص با تقسیم وزن (برحسب کیلوگرم) بر مربع قد (برحسب مترمربع) محاسبه می‌شود. فردی با BMI برابر ۲۵ یا بیشتر اضافه وزن دارد و BMI برابر ۳۰ یا بیشتر نشانه چاقی است. موقعیت آناتومیک ذخیره‌سازی چربی نشانه خوبی از میزان خطر بیماری و مرگ و میر ناشی از چاقی است؛ توزیع مرکزی چربی بدن (بافت چربی شکمی)، در مقایسه با توزیع محیطی چربی (بافت چربی زیرپوستی) خطر بیشتری برای سلامتی دارد. چاقی قسمتی از سندرم متابولیک است که مجموعه‌ای از علائم شامل چاقی مرکزی، فشار خون بالا، تری‌آسیل‌گلیسرول بالا، و مقادیر پایین لیپوپروتئین با چگالی بالا در خون و همچنین مقاومت انسولینی می‌باشد. تا ۴۷ میلیون آمریکایی مبتلا به این سندرم هستند. افراد مبتلا به سندرم متابولیک در خطر بالای دیابت و بیماری قلبی-عروقی قرار دارند. ارتباط بیوشیمیایی بین چاقی و دیابت در ارتباط بالینی ۲-۱۷ مورد بحث قرار خواهد گرفت. به دلیل وجود این خطرات برای سلامتی، کنترل چاقی یک هدف اصلی سلامت عمومی است.

علل چاقی و دلایل زمینه‌ای برای افزایش قابل توجه آن در جمعیت‌های انسانی پیچیده می‌باشند. ناهنجاری‌های آندوکراین نظیر کم‌کاری تیروئید یا بیماری کوشینگ (تولید بیش از حد کورتیکواستروئیدها)، همانند جهش در ژن‌های کدکننده هورمون‌های درگیر در کنترل خوردن غذا، نظیر لپتین و گیرنده آن، نادر هستند. محتمل به نظر می‌رسد که استعداد ژنتیکی یک فرد، همراه با محیط (انتخاب غذا، میزان فعالیت)، منجر به چاقی می‌شود.

به‌طور واضح، تغییر در شیوه زندگی یکی از عوامل اصلی در چاقی اپیدمیک است. در سرتاسر دنیا، افزایش مصرف مواد غذایی حاوی مقادیر زیاد چربی و کربوهیدرات، همراه با کاهش فعالیت، علت اصلی افزایش وزن و افزایش ذخایر چربی در بافت چربی می‌باشند. لذا چاقی یک ناهنجاری واحد نیست، بلکه گروه ناهمگنی از حالات با علل متعدد است.

متأسفانه چاقی حالتی است که به ندرت قابل علاج می‌باشد؛ درمان چاقی همچنان به‌عنوان یک مشکل پزشکی باقی مانده است. روش اجرایی استاندارد کاهش خوردن کالری و افزایش مصرف انرژی در افراد مؤثر نیست، زیرا برای اینکه مؤثر باشد لازم است به‌طور نامحدودی ادامه یابد تا از کاهش وزن بدن اطمینان حاصل شود. به‌شکل قابل توجهی افراد اغلب به سمت روش‌های اجرایی جراحی می‌روند تا چربی ناخواسته را برداشت کنند و یا با کوچک‌سازی معده مانع گرسنگی و جذب غذا شوند. از چندین نوع مداخله فارماکولوژیکی جهت درمان چاقی استفاده شده است. اینها شامل استفاده از ترکیباتی نظیر β -فنیل آمین می‌باشند که به‌طور انتخابی برداشت نوراپنفرین، سروتونین و دوپامین را مهار می‌کند. این ترکیب مصرف مواد غذایی را در موارد حرارت‌زایی کاهش می‌دهد. رهیافت دیگر برای جلوگیری از جذب چربی، استفاده از اورلیستات می‌باشد که لیپاز پانکراتیک را مهار نموده و به موجب آن هضم تری‌آسیل-گلیسرول را کاهش می‌دهد. نشان داده شده است که ترکیب حرارت‌زای (افزایش دهنده تولید حرارت) افدرین، در هنگام ترکیب با کافئین، سبب افزایش مصرف اکسیژن تا ۱۰٪ در انسان می‌شود. هرچند، بخش اصلی کاهش وزن ناشی از این ترکیب دارویی، ناشی از کاهش خوردن غذا می‌باشد. رهیافت‌های جدید که پتانسیل درمان چاقی را دارند، مستلزم تولید ترکیباتی هستند که سیری را تنظیم می‌کنند. مدت‌های طولانی است که از پپتیدهای گوارشی نظیر کلسیتونین و پپتید گلوکاگون-مانند برای کاهش وزن استفاده شده است. به علاوه، آنتاگونیست‌های گیرنده کانابینوئید در معز اشتها را کاهش می‌دهند. ملکول‌های کوچکی که با اتصال به این گیرنده‌ها عمل می‌کنند، نامزدهایی برای داروهایی هستند که بتوانند برای کنترل اشتها مصرف شوند.

بافت چربی یک منبع قابل توجه هورمون‌هایی است که اشتها را تنظیم می‌کنند، و چربی زیرپوستی نیز در تنظیم درجه حرارت مهم است، زیرا یک لایه عایق فراهم می‌کند.



نقش کلیدی متابولیسم اسیدهای چرب در دیابت نوع ۲: با سپاس از دنیس مک‌گاری

اختصاصی از پروتئین کیناز C و همچنین فاکتورهای رونویسی NF- κ B، توسط آسید گواهای تولیدی طی متابولیسم اسیدهای چرب می‌باشد. با وجود اینکه اثر صرفه‌جویی سوخت اسیدهای چرب یک مزیت واضح برای ادامه حیات است، برای چاقی که اغلب با میزان بالای اسیدهای چرب در گردش خون همراه است، یک عیب می‌باشد نتیجه کاهش برداشت و متابولیسم عضله اسکلتی می‌باشد که خود منجر به افزایش میزان گلوکز خون در حالت ناشتایی و یک افزایش همراه در ترشح انسولین می‌شود. شرایط حاصل را مقاومت انسولینی (افزایش میزان گلوکز و انسولین خون) گویند. در مراحل زودرس مقاومت انسولینی، سلول‌های β پانکراس انسولین کافی برای تنظیم گلوکز خون تولید می‌کنند. هرچند، تولید بیش از حد انسولین برای مدت طولانی می‌تواند منجر به نارسایی سلول‌های β شود که نتیجه آن دیابت نوع ۲ می‌باشد. در حالی که این پیشرفت در تمامی بیماران چاق رخ نمی‌دهد، مقاومت انسولینی طی ۵ تا ۱۰ سال منجر به ایجاد دیابت در حدود ۴۰٪ بیماران می‌شود. در حال حاضر بیش از ۲۰۰ میلیون در سرتاسر جهان مبتلا به دیابت نوع ۲ هستند و پیش‌بینی می‌شود که این میزان تا ۲۰ سال بعد افزایش برجسته‌ای را داشته باشد. چیزی که بیشتر رنگ‌ها را به صدا در می‌آورد این است که دیابت نوع ۲ به عنوان شکل غالب این بیماری جایگزین دیابت نوع ۱ در کودکان شده است. واضحاً پیشگیری و درمان دیابت نوع ۲ یک اولویت اصلی در پزشکی است. در بسیاری از موارد، به خصوص در مراحل ابتدایی، با کاهش وزن و افزایش فعالیت، مقاومت به انسولین قابل برگشت می‌باشد.

دنیس مک‌گاری در مقاله خود عنوان نمود که استریفیکاسیون مجدد اسیدهای چرب به تری‌آسید گلیسرول‌ها یک عامل مهم در تنظیم غلظت آنها در گردش خون می‌باشد. این پیش‌بینی به میزان زیادی با استفاده بالینی گسترده اخیر از داروهای ضد دیابتی تیاژولیدین دیونی مورد حمایت قرار گرفته است که در سطح گیرنده هسته‌ای PPAR γ عمل می‌کنند. این داروها میزان اسیدهای چرب آزاد پلاسمایی را کاهش می‌دهند که قسمتی از آن به دلیل افزایش میزان استریفیکاسیون اسیدهای چرب به تری‌آسید - گلیسرول‌ها در بافت چربی و به موجب آن برداشت اسیدهای چرب از گردش خون می‌باشد. دکتر مک‌گارتی در پیش‌بینی اهمیت تنظیم متابولیسم اسیدهای چرب در کنترل دیابت، جلوتر از زمان بود.

دنیس مک‌گاری^۱ که مدت زیادی همکار ما در این کتاب بود، در سال ۱۹۹۲ یک مقاله پیش‌بینی‌کننده با عنوان «اگر مینکوفسکی فاقد حس چشایی می‌بود چه می‌شد؟ دیدگاه متفاوت به دیابت» نوشت. اسکار مینکوفسکی^۲ (۱۸۵۸-۱۹۳۱) و ژوزف فون مرینگ^۳ اولین کسانی بودند که دریافتند پانکراس ماده‌ای را تولید می‌کند که تنظیم‌کننده میزان گلوکز خون است؛ تحقیقات آنها نهایتاً منجر به جداسازی انسولین از سلول‌های β - پانکراس شد. مفهوم دیابت به عنوان یک بیماری متابولیسم کربوهیدرات‌ها، با مشاهدات قدیمی شیرین‌بودن ادرار دیابتی شروع شد. طبق گفته‌های فولکلر^۴، دکتر مینکوفسکی انگشت خود را وارد ادرار یک فرد دیابتی کرد، آن را چشید و سپس گفت که این ادرار مثل «عسل شیرین» است. تا به امروز، دیابت به طور گسترده‌ای به صورت عدم تعادل در متابولیسم کربوهیدرات در نظر گرفته می‌شود. دکتر مک‌گاری این تصور شوخی‌آمیز را مطرح نمود که اگر مینکوفسکی حس چشایی نمی‌داشت ولی قادر به احساس بوی استن در ادرار می‌بود، آنگاه دیابت به عنوان یک بیماری مربوط به متابولیسم لیپید و نه کربوهیدرات در نظر گرفته می‌شد. ارتباط دیابت نوع ۲ (دیابت غیرانسولینی) با چاقی و مقاومت به انسولین نکته مهمی است. از آنجایی که بیشتر ذخایر انرژی انسان به شکل تری‌آسید گلیسرول می‌باشد، به خصوص در هنگام ناشتایی، این سوخت فوق‌العاده مهم است. بعد از صرف غذا، گلوکز سریعاً از خون برداشت و برای تولید انرژی و ذخیره به صورت گلیکوژن مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ ظرف چند ساعت، متابولیسم در انسان به اکسیداسیون اسیدهای چرب به عنوان منبع اصلی انرژی تغییر پیدا می‌کند و طی ناشتایی طولانی اجسام کتون‌ی اهمیت پیدا می‌کنند. بعد از ۳ روز ناشتایی، حتی مغز اجسام کتون‌ی را متابولیزه می‌کند. متابولیسم چربی در هنگام محدودیت منبع گلوکز را صرفه‌جویی سوخت^۵ گویند. اسیدهای چرب با مهار مصرف گلوکز در عضلات اسکلتی، نقش مهمی در این فرایند دارند. در سال ۱۹۶۳، فیلیپ راندل^۶ و همکارانش مطرح کردند که چیزی که تحت عنوان فرضیه راندل می‌دانیم این است که می‌گوید اکسیداسیون اسیدهای چرب از طریق مهار آنزیم‌های کلیدی درگیر در مصرف گلوکز، شامل فسفوفروکتوکیناز و کمپلکس پیرووات دهیدروژناز، و مهار سنتز گلیکوژن در عضله اسکلتی، مانع متابولیسم گلوکز می‌شود. اسیدهای چرب همچنین با جلوگیری از فراخوانی GLUT4 از شبکه آندوپلاسمی به سطح سلول، برداشت گلوکز از خون را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد. این موضوع تاحدودی به دلیل فعال‌سازی ایزوفرم‌های

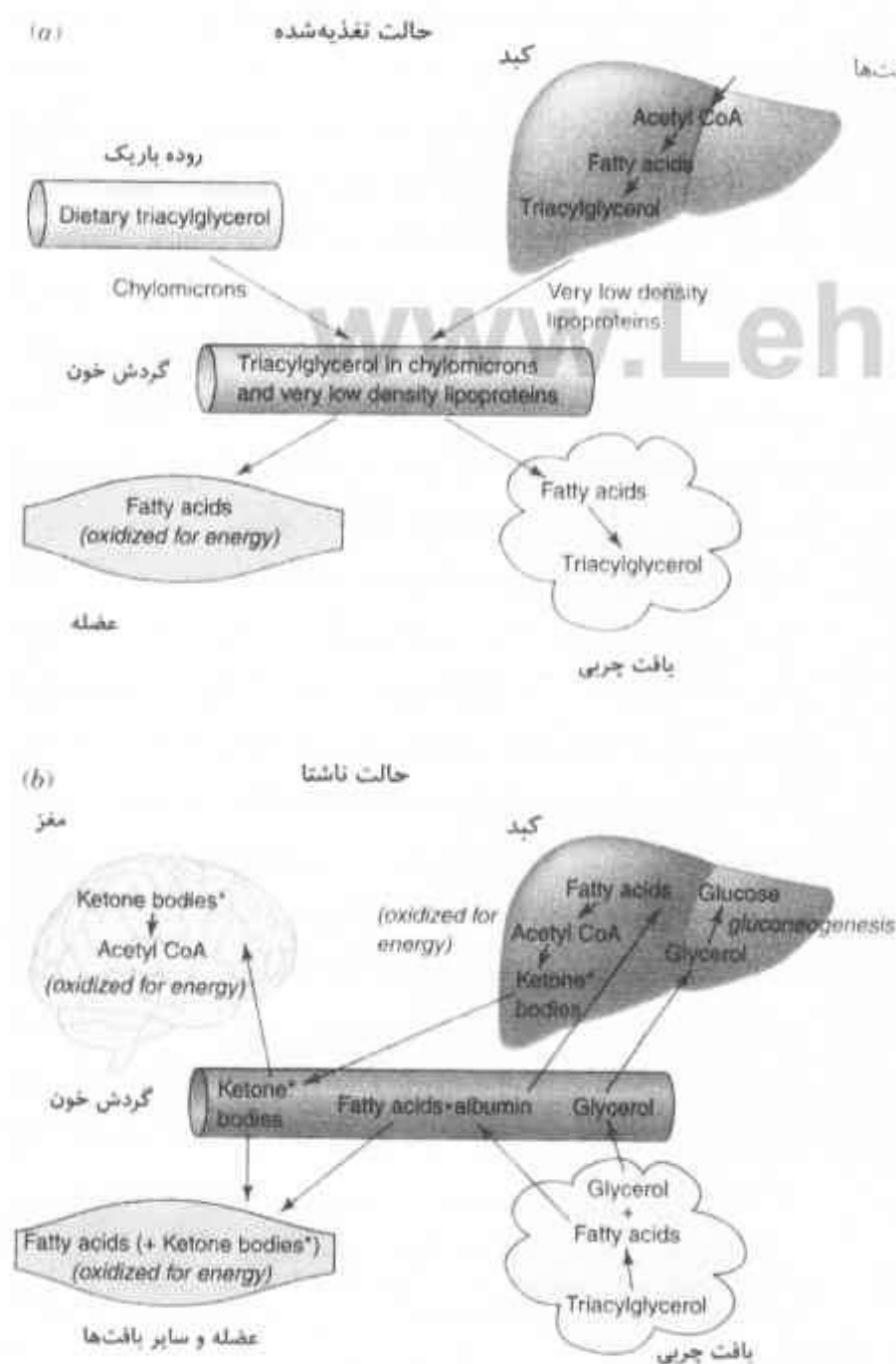
1. Denis McGarry
4. Folklore

2. Oskar Minkowski
5. Fuel pairing

3. Josef von Mering
6. Phillip Randle

۳-۱۷ • انتقال اسیدهای چرب و محصولات اولیه آنها بین اعضاء

در تمامی پستانداران، انتقال و ذخیره‌سازی اسیدهای چرب براساس وضعیت رژیم غذایی تنظیم می‌شود. در حالت تغذیه‌شده، تری‌آسیل‌گلیسرول ذخیره می‌شود که همراه با ذخیره خالص در بافت چربی است. در هنگام ناشتایی، تری‌آسیل‌گلیسرول موجود در بافت چربی هیدرولیز شده و محصولات آن در سرتاسر بدن توزیع می‌گردد تا برای تولید انرژی مورد استفاده قرار گیرند. با تداوم ناشتایی، کبد اسیدهای چرب را به اجسام کتون، شامل استو-استات و β -هیدروکسی‌بوتیرات، تبدیل و آنها را به داخل گردش خون آزاد می‌کند که خود به عنوان به منبع اصلی انرژی برای بسیاری از بافت‌ها عمل می‌کنند. این فرایندها در شکل ۶-۱۷ خلاصه شده‌اند.



شکل ۶-۱۷ انتقال بین‌عضوی اسیدهای چرب. (a) در حالت تغذیه‌شده، ذخیره‌سازی خالص تری‌آسیل‌گلیسرول در بافت چربی وجود دارد. منابع شامل چربی غذایی و اسیدهای چربی می‌باشند که در کبد از کربوهیدرات و اسیدهای آمینه اضافی سنتز شده‌اند. (b) در حالت ناشتا، تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها هیدرولیز شده و اسیدهای چرب به همراه گلیسرول به داخل خون آزاد می‌شوند.

انتقال لیپیدها مشکلات بی‌همتایی را به دنبال دارد، زیرا این ملکول‌ها (به‌خصوص تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها، کلسترول و استرهای آن) در آب نامحلول هستند. برای این منظور، لیپیدها در گردش خون در داخل لیپوپروتئین‌ها قرار گرفته و یا به صورت متصل به پروتئین‌ها انتقال می‌یابند. به علاوه، انتقال تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها از عرض غشاءها معمولاً مستلزم تجزیه به اجزاء کوچکتر توسط لیپازها می‌باشد.

انتقال لیپیدها در حالت تغذیه‌شده

تری‌آسیل‌گلیسرول‌های موجود در رژیم غذایی در داخل معده و روده باریک توسط لیپازهای معده و پانکراس هضم می‌شوند (ص ۱۳۹۶). محصولات اصلی شامل ۲-مونوآسیل‌گلیسرول‌ها و اسیدهای چرب آزاد می‌باشند که توسط سلول‌های اپی‌تلیالی جذب می‌شوند که روده باریک را می‌پوشانند. این سلول‌ها اسیدهای چرب و مونوآسیل‌گلیسرول‌های جذب‌شده را به شکل تری‌آسیل‌گلیسرول تبدیل می‌کنند (ص ۹۲۶) که سپس در داخل شیلومیکرون‌ها بسته‌بندی می‌گردند که یک لیپوپروتئین پلاسمایی غنی از تری‌آسیل‌گلیسرول می‌باشد (ص ۱۴۰۲). شیلومیکرون‌ها به داخل لنف ترشح و سپس وارد گردش خون می‌شوند. کبد منبع دیگری برای تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها در حالت تغذیه‌شده می‌باشد. اسیدهای چرب در این بافت از کربوهیدرات‌ها و اسیدهای آمینه مازاد سنتز می‌شوند. این اسیدهای چرب در داخل تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها قرار گرفته و به صورت لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین (VLDL) بسته‌بندی می‌گردند که دومین لیپوپروتئین غنی از تری‌آسیل‌گلیسرول بوده و به داخل گردش خون ترشح می‌گردد.

تری‌آسیل‌گلیسرول‌های موجود در شیلومیکرون‌ها و LDL توسط لیپوپروتئین لیپاز موجود در سطح سلول‌های آندوتلیال مویرگی موجود در بافت‌هایی نظیر بافت چربی و عضله اسکلتی هیدرولیز می‌شوند. آپوپروتئین آپو C-II که در شیلومیکرون‌ها و VLDL یافت می‌شود، فرایند را از طریق اتصال لیپوپروتئین‌ها به این آنزیم فعال می‌کند. اسیدهای چرب آزاد در بافتی که در آن هیدرولیز صورت گرفته است، به مصرف می‌رسند. گلیسرول از طریق گردش خون انتقال یافته و توسط کبد برداشت و صرف گلیکولیز یا گلوکونئوژنز می‌شود.

لیپوپروتئین لیپاز به مقادیر زیاد در بافت چربی، عضله قلب و عضله اسکلتی وجود دارد و به این بافت‌ها اجازه می‌دهد تا تری‌آسیل‌گلیسرول حاصل از لیپوپروتئین‌ها را مصرف کنند. در بافت چربی، محصولات لیپوپروتئین لیپاز برداشت و به شکل تری‌آسیل‌گلیسرول همایش می‌یابند و امکان ذخیره‌سازی خالص سوخت را فراهم می‌کنند (ص ۹۷۵). در عضله، محصولات اسید چرب حاصل از فعالیت لیپاز برداشت و برای تولید انرژی مورد استفاده قرار می‌گیرند، گرچه مقداری تری‌آسیل‌گلیسرول نیز در این بافت‌ها سنتز می‌گردد.

انتقال لیپیدها در حالت ناشتا

در حالت ناشتا، تری‌آسیل‌گلیسرول‌های ذخیره‌شده در بافت چربی برای استفاده به عنوان سوخت به حرکت در می‌آیند. این فرایند توسط لیپاز حساس به هورمون آغاز می‌شود که در داخل سلول‌های چربی قرار دارد. این آنزیم با فسفریلاسیون توسط پروتئین کیناز A وابسته به cAMP فعال می‌شود. برعکس، انسولین با القاء دفسفریلاسیون این آنزیم، آن را غیرفعال می‌سازد. در این تنظیم، پروتئین پری‌لیپین نیز مهم است که سطح قطرات چربی را می‌پوشاند. وقتی پری‌لیپین فسفریله نیست، مانع دسترسی لیپاز به تری‌آسیل‌گلیسرول می‌شود. وقتی پری‌لیپین توسط پروتئین کیناز A فسفریله شد، لیپاز حساس به هورمون به سطح قطره چربی متصل شده و تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها را هیدرولیز می‌کند. محصول اصلی این آنزیم منوآسیل‌گلیسرول و اسیدهای چرب آزاد است. این هیدرولیز توسط آنزیم‌های دیگری کامل می‌شود. خلاصه‌ای از تنظیم متابولیسم تری‌آسیل‌گلیسرول در جدول ۱۷-۲ آورده شده است. این تنظیم سبب به حرکت درآمدن خالص اسیدهای چرب در حالت ناشتا و ذخیره‌سازی خالص بعد از غذا می‌شود. تعادل سنتز و هیدرولیز تری‌آسیل‌گلیسرول به تضمین ذخیره کافی انرژی و اجتناب از چاقی کمک می‌کند (ارتباطات بالینی ۱-۱۷ و ۱۷-۲). لیپازهای دیگر، شامل تری‌گلیسرید لیپاز چربی^۱ نیز ممکن است در تخریب تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها نقش داشته باشند. احتمال دارد این آنزیم‌ها در لیپولیز آهسته تنظیم نشده نقش داشته باشند.

لیپازهای دیگر این هیدرولیز را کامل نموده و سبب آزادسازی اسیدهای چرب و گلیسرول به داخل خون می‌شوند. این اسیدهای چرب را اسیدهای چرب آزاد^۲ می‌نامند، هرچند در گردش خون به شکل متصل به آلبومین می‌باشند. هر ملکول آلبومین می‌تواند به حدود ۱۰ اسید چرب اتصال یابد، لذا ظرفیت اتصال آن بسیار بالا می‌باشد. هرچند با توجه به لیپیدهای موجود در لیپوپروتئین‌های پلاسمایی (ص ۹۷۵)، اسیدهای چرب متصل به آلبومین یک کسر نسبتاً کوچکی از کل لیپیدهای پلاسمایی را شامل می‌گردند. با این وجود،

جدول ۱۷-۲ • تنظیم متابولیسم تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها

پروتئین	اثر	عامل تنظیمی
لیپاز حساس به هورمون و پری‌لیپین	به حرکت درآوردن تری‌آسیل‌گلیسرول	گلوکاگون، اپی‌نفرین، ACTH
لیپوپروتئین لیپاز	فعال‌سازی از طریق فسفریلاسیون به واسطه PKA مهار توسط دفسفریلاسیون افزایش سنتز آنزیم	انسولین انسولین
فسفاتیدات فسفاتاز	سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول افزایش سنتز آنزیم	هورمون‌های استروئیدی

1. Adipose triglyceride lipase

2. Free fatty acids

این اسیدهای چرب نوسازی سریعی دارند و به همین دلیل کسر قابل توجهی از جریان لیپیدی موجود در گردش خون را شامل می‌شوند.

با هیدرولیز تری‌آسیل‌گلیسرول‌های موجود در بافت چربی و لیپوپروتئین‌های پلاسمایی، گلیسرول آزاد نیز تولید می‌گردد. این گلیسرول به مصرف کبد می‌رسد که حاوی مقادیر زیادی گلیسرول کیناز می‌باشد که خود برای تولید گلیسرول ۳-فسفات از گلیسرول و ATP لازم است (شکل ۳۹-۱۵). گلیسرول در بافت‌های دیگر به دلیل وجود مقادیر پایین این آنزیم، کمتر متابولیزه می‌شود. گلیسرول ۳-فسفات دهیدروژناز کبدی تبدیل گلیسرول ۳-فسفات به دی‌هیدروکسی استن فسفات را کاتالیز می‌کند که در حالت تغذیه شده وارد مسیر گلیکولیتیک می‌شود. در حالت ناشتایی، این ترکیب از طریق گلوکونئوژنز به گلوکز تبدیل می‌گردد. طی ناشتایی طولانی که بیشتر انرژی بدن از ذخایر چربی تأمین می‌شود، گلیسرول حاصل از هیدرولیز تری‌آسیل‌گلیسرول در بافت چربی، سوسترای مهمی برای گلوکونئوژنز در کبد می‌باشد.

۴-۱۷ • سنتز اسیدهای چرب: لیپوژنز

گلوکز پیش‌ساز اصلی برای سنتز اسیدهای چرب است

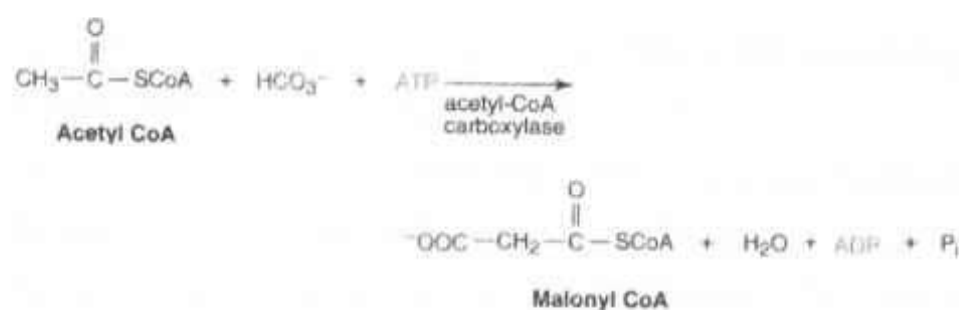
کربوهیدرات‌ها مازاد غذایی که برای تولید انرژی و سنتز گلیکوژن مورد نیاز نیست، در حالت تغذیه شده در کبد پستانداران به اسیدهای چرب تبدیل می‌شود. گلوکز (از طریق استیل کوآ) کربن‌ها و همچنین (از طریق NADPH) اکسی‌والان‌های احیاءکننده سنتز اسیدهای چرب را فراهم می‌سازد. سوسترهای دیگر، نظیر اسیدهای آمینه، نیز می‌توانند در این لیپوژنز همکاری کنند.

مسیر بیوسنتز اسیدهای چرب

سنتز اسیدهای چرب در داخل سیتوزول با استفاده از استیل کوآ تولیدی از گلوکز یا سایر پیش‌سازها (یعنی، اسکلت کربنی اسیدهای آمینه) سنتز می‌شود. ابتدا اسید پالمیتیک سنتز می‌شود که یک اسید اشباع شده ۱۶ کربنه می‌باشد؛ سپس با تغییر آن اسیدهای چرب دیگر ساخته می‌شوند. اسیدهای چرب با افزودن متوالی واحدهای دو-کربنه از استیل کوآ به انتهای کربوکسیل فعال شده یک زنجیر در حال رشد توسط اسید چرب سنتاز سنتز می‌شوند. در باکتری‌ها، اسید چرب سنتاز مجموعه‌ای از چندین پروتئین است، در حالی که در سلول‌های پستانداران یک پروتئین چندکاره می‌باشد.

تولید مالونیل کوآ مرحله متعهدکننده سنتز اسیدهای چرب است

سنتز اسیدهای چرب از استیل کوآ نیاز به ترکیبات واسطه فعال شده مالونیل کوآ دارد که با کربوکسیلاسیون استیل کوآ توسط استیل کوآ کربوکسیلاز سنتز می‌شوند (شکل ۷-۱۷). این واکنش نیاز به ATP و بیکربنات به عنوان منبع CO_2 دارد. در اولین مرحله، با استفاده



شکل ۷-۱۷ واکنش استیل-کوآ کربوکسیلاز.

از انرژی حاصل از هیدرولیز ATP، CO₂ به بخش بیوتینی آنزیم اتصال می‌یابد؛ سپس این CO₂ به استیل کوآ انتقال داده می‌شود. این واکنش مشابه کربوکسیلاسیون پیرووات به اگرالواسات توسط پیرووات کربوکسیلاز (ص ۸۴۳) است.

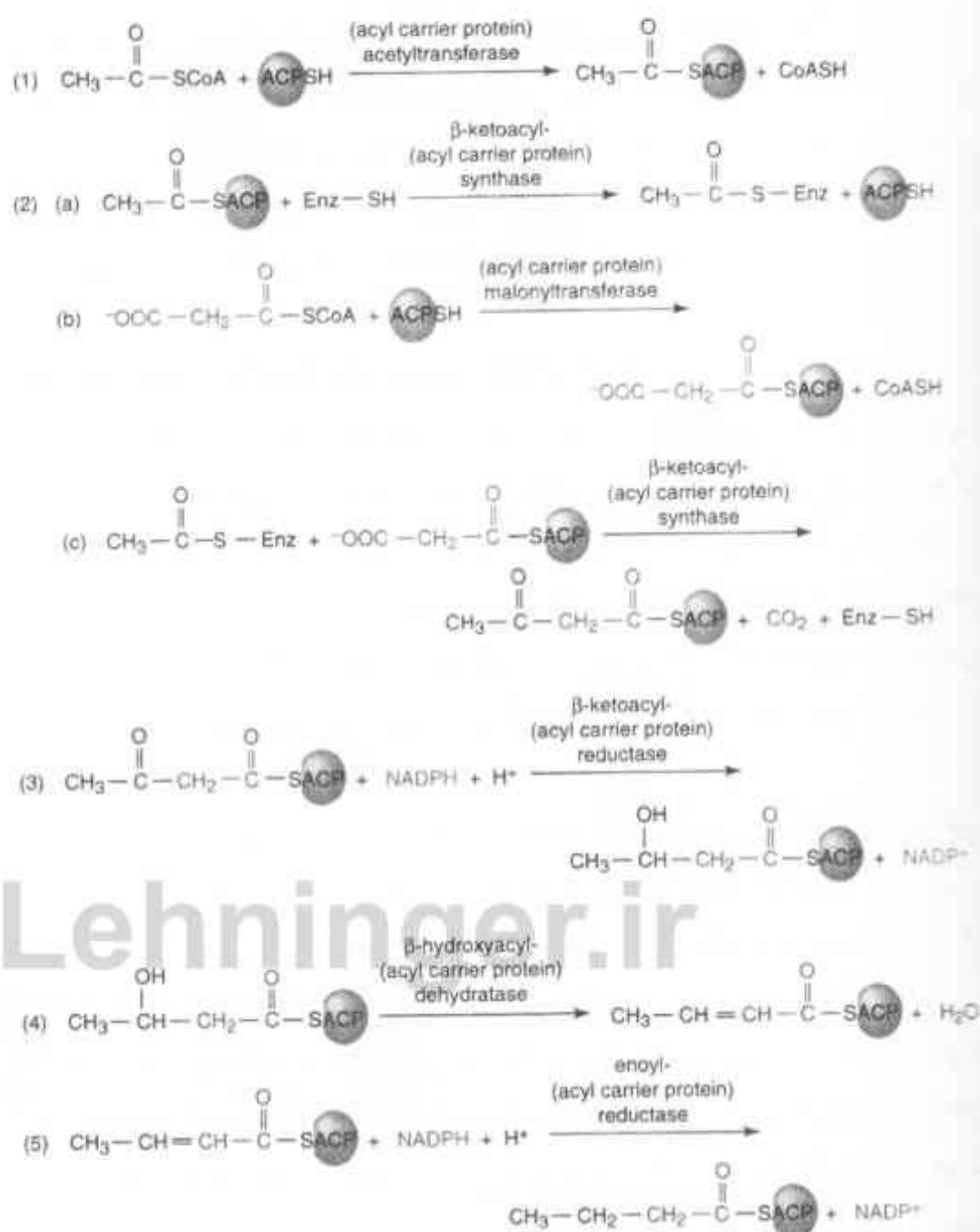
استیل-کوآ کربوکسیلاز مرحله محدودکننده-سرعت را در سنتز اسیدهای چرب کاتالیز می‌کند. این آنزیم در حالت غیرفعال به شکل پروتومری و در حال فعال به شکل پلیمرهای خطی وجود دارد. آنزیم پستانداران توسط سیترات و ایزوسیترات فعال می‌شود. این نوع تنظیم نوعی فعال‌سازی جلونوردی سنتز اسیدهای چرب است، زیرا سیترات به داخل سیتوزول انتقال داده می‌شود تا تولید استیل-کوآ سیتوزولی برای سنتز اسید چرب کند (قسمت مربوط به مسیر تجزیه سیترات را در صفحه ۹۲۰ ببینید). استیل-کوآ کربوکسیلاز توسط آسیل کوآهای زنجر بلند نیز مهار می‌شود که منجر به مهار پس‌نوردی سنتز اسید چرب توسط محصول انتهایی مسیر می‌گردد. فسفریلاسیون استیل-کوآ کربوکسیلاز توسط پروتئین کیناز A وابسته به cAMP و پروتئین کینازهای وابسته به AMP سبب مهار این آنزیم می‌شود. اهمیت این تنظیم در صفحه ۹۴۷ مورد بحث قرار می‌گیرد.

توالی واکنش‌ها برای سنتز اسید پالمیتیک

اولین مرحله در سنتز اسیدهای چرب، انتقال ملکول پرایمر یک گروه استیل یا بوتیریل از کوآ به بخش ۴'-فسفوپانتئین در پروتئین حامل آسیل^۱ (ACP) می‌باشد که یک جزء پروتئینی کمپلکس چندآنزیمی است (شکل ۸-۱۷، واکنش ۱). واحد فسفوپانتئین همانند نوع موجود در کوآ می‌باشد؛ هر دو از ویتامین اسید پانتوتنیک مشتق می‌شوند. در باکتری‌ها، ACP یک پروتئین کوچک است، در حالی که در پستانداران دومی از اسید چرب سنتز می‌باشد. طی یک توالی تکراری از واکنش‌ها، (برحسب اینکه استیل کوآ یا بوتیریل کوآ پرایمر است) شش یا هفت واحد دو کربنه به این کمپلکس آنزیمی اضافه می‌گردد، تا ملکول پالمیتات کامل شود. این توالی واکنش که با یک استیل کوآ به عنوان پرایمر آغاز شده و به تولید بوتیریل-ACP منتهی می‌شود، در شکل ۸-۱۷ نشان داده شده است.

یک دور افزایش طول اسید چرب با افزودن دو اتم کربن به این زنجر طی یک فرایند سه-مرحله‌ای انجام می‌شود. ابتدا زنجر اسید چرب از بخش ۴'-فسفوپانتئین ACP

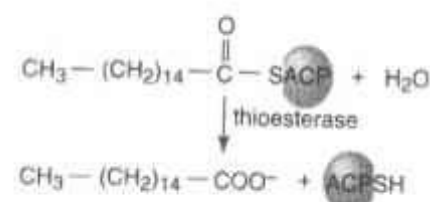
1. Acyl carrier protein



شکل ۸-۱۷ مسیر سنتز اسیدهای چرب.

به یک گروه سولفیدریل سیتینین β -کتوآسیل-ACP انتقال داده می‌شود (واکنش ۲a). سپس گروه ACP-SH یک واحد مالونیل را از مالونیل کوآ دریافت می‌کند (واکنش ۲b). آنگاه در مرحله ترکیب، زنجیر آسیل در حال رشد به کربن ۲ گروه مالونیل متصل شده و CO_2 آزاد می‌شود (واکنش ۲c). این همان CO_2 ی است که قبلاً توسط استیل-کوآ کربوکسیلاز اضافه شده بود، لذا اتم‌های پالمیتات تماماً از استیل کوآ مشتق می‌شوند. محصول β -کتوآسیل-ACP می‌باشد که با استفاده از NADPH به عنوان دهنده الکترون به β -هیدروکسی آسیل-ACP احیاء می‌گردد (واکنش ۳). β -هیدروکسی آسیل-ACP به یک انویل-ACP دهیدراته (واکنش ۴) و با استفاده از ملکول دوم NADPH به عنوان احیاءکننده به آسیل کوآ اشباع احیاء می‌شود (واکنش ۵). این زنجیر در حال رشد، شش جرخه دیگر از این واکنش‌ها را طی کرده تا تولید پالمیتیل-ACP شود که در ادامه تحت

اثر یک تیواستراز قرار گرفته و تولید اسید پالمیتیک آزاد می‌کند (شکل ۹-۱۷). ویژگی این آنزیم طول زنجیر محصول اسید چرب را تعیین می‌کند. توجه داشته باشید که در این مرحله، هر دو گروه سولفیدریل مربوط به ACP و سنتاز آزاد هستند و بنابراین امکان آغاز دور بعدی سنتز اسید چرب وجود دارد. محصول آزاد شده به پالمیتیل کوآ تبدیل شده تا برای تغییرات و یا قرارگیری در ساختمان لیپیدهای مرکب آماده شود.



شکل ۹-۱۷ آزادسازی اسید پالمیتیک از اسید چرب سنتاز توسط تیواستراز.

اسید چرب سنتاز پستانداران یک پلی‌پپتید چندکاره است

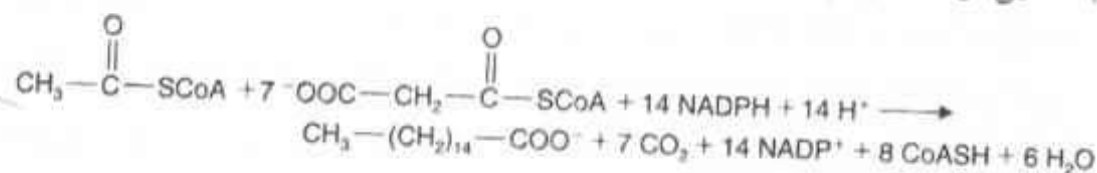
واکنش‌هایی که در بالا به آنها اشاره شد، توالی پایه سنتز اسیدهای چرب در تمامی موجودات است. کمپلکس آنزیمی اسید چرب سنتاز این واکنش‌ها را کاتالیز می‌کند، ولی ساختمان و خصوصیات آن تنوع قابل توجهی دارد. در *Escherichia coli* این کمپلکس متشکل از آنزیم‌های مجزا است. برعکس، اسید چرب سنتاز پستانداران متشکل از دو زیرواحد یکسان می‌باشد که هر کدام آنها یک پلی‌پپتید چندآنزیمی است که تمامی فعالیت‌های کاتالیتیکی را دارد. همچنین تنوع‌هایی در این آنزیم در بین گونه‌ها و بافت‌های پستانداران وجود دارد.

زنجیر اسید چرب در حال رشد همیشه متصل به این پروتئین چندکاره است و طی واکنش ترکیب، به‌طور متوالی بین گروه ۴' - فسفوپانتئین ACP که یک دومن این پروتئین است، و گروه سولفیدریل سیستئین β -کتوآسیل-ACP سنتاز جابه‌جا می‌شود (واکنش ۲، اشکال ۸-۱۷ و ۱۰-۱۷).

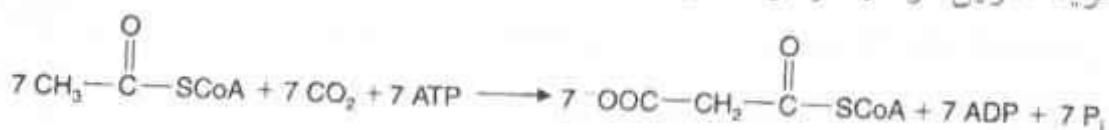
میزان اسید چرب سنتاز موجود در بافت‌ها تحت کنترل سرعت سنتز و تجزیه آن قرار دارد. همان‌طور که در جدول ۳-۱۷ نشان داده شده است، انسولین سبب افزایش میزان سنتز اسید چرب از طریق تحریک رونویسی ژن اسید چرب سنتاز و به موجب آن افزایش میزان آنزیم در کبد و سایر بافت‌ها می‌شود. عواملی که در تنظیم لیپوژنز در پستانداران نقش دارند، در صفحه ۹۲۱ مورد بررسی قرار می‌گیرند.

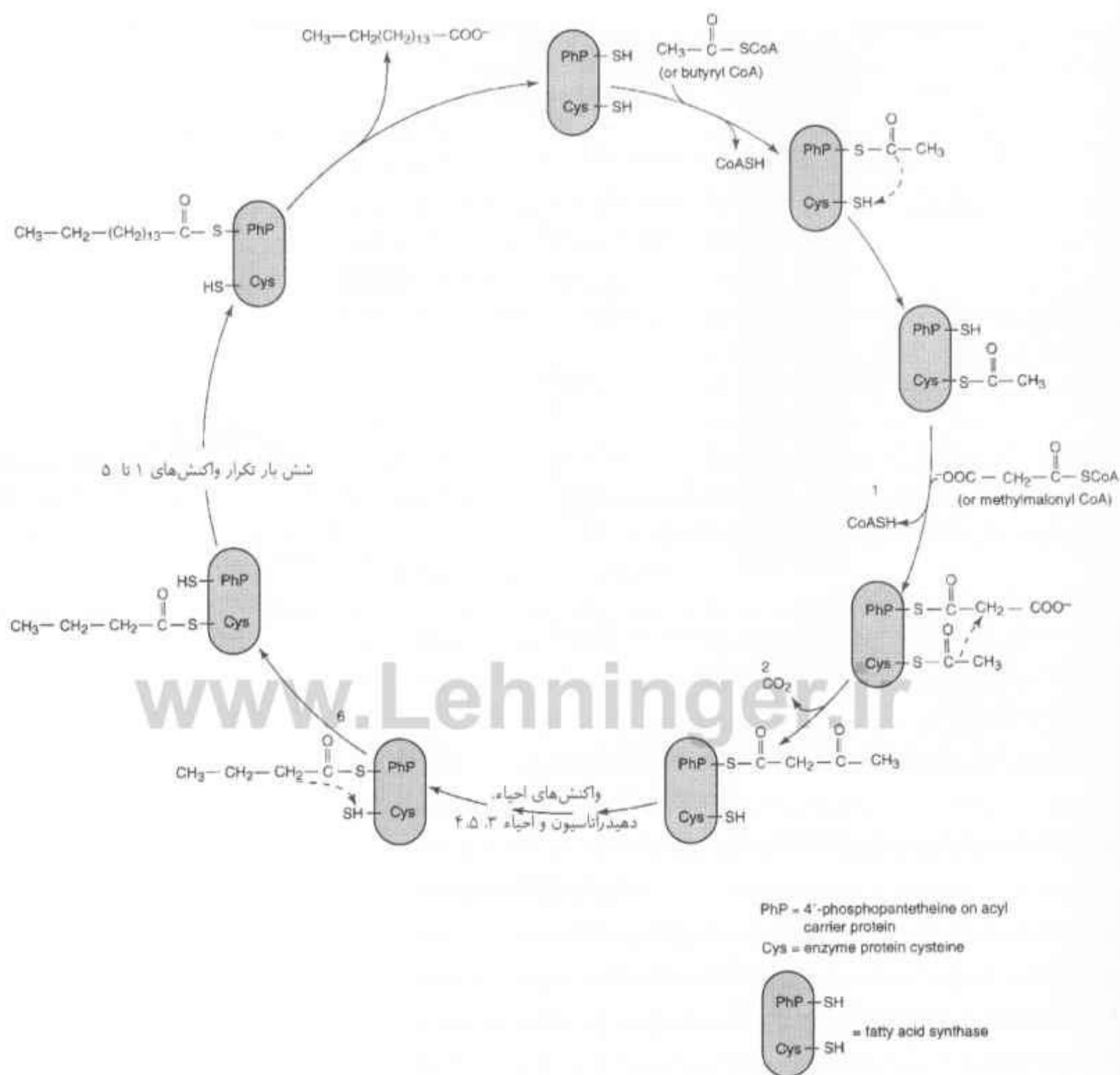
استوکیومتری سنتز اسیدهای چرب

با استیل کوآ به عنوان پرایمر برای سنتز پالمیتات، واکنش کلی به صورت زیر می‌باشد.



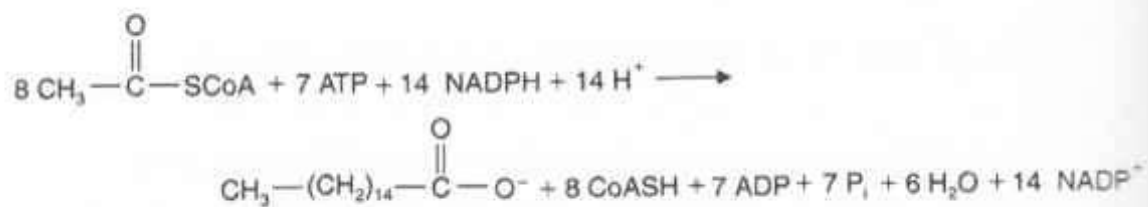
برای بیان کل واکنش‌های تبدیل استیل کوآ به پالمیتات، لازم است ATP مصرفی برای تولید مالونیل کوآ در نظر گرفته شود.





شکل ۱۷-۱۰ مکانیسم فرضی تولید اسید چرب توسط اسید چرب سنتاز پستانداران.

لذا استوکیومتری واکنش تبدیل استیل کوآ به پالمیتات به صورت زیر می‌باشد.



جدول ۳-۱۷ • تنظیم سنتز اسیدهای چرب

آنزیم	اثر	عامل تنظیمی
سنتز پالمیتات		
استیل-کوآ کربوکسیلاز (ACC)	فعال سازی آلوستریک	سیترات، ایزوسیترات
	مهار آلوستریک	آسیل کوآهای ۱۶ و ۱۸ کربنه
	مهار از طریق فسفریلاسیون ACC توسط PKA	گلوکاگون و اپی نفرین
	مهار از طریق فسفریلاسیون ACC توسط AMPK	AMP
	فعال سازی دفسفریلاسیون ACC	انسولین
بلند مدت	افزایش سنتز آنزیم	هورمون تیروئید، کربوهیدرات بالای غذایی، انسولین
	کاهش سنتز آنزیم	ناشتایی، چربی بالای غذایی، انسولین پایین، گلوکاگون بالا، اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه (PUFA) نیز سنتز را مهار می کنند.
بلند مدت	افزایش سنتز آنزیم	میزان زیاد کربوهیدرات از طریق انسولین
	کاهش سنتز آنزیم	ناشتایی، رژیم غذایی غنی از چربی، از طریق انسولین پایین و گلوکاگون بالا، PUFA نیز سنتز را مهار می کند
پوستتاز اسیدهای چرب غیر از پالمیتات		
بلند مدت	افزایش سنتز اسیدهای چرب زنجیر - بلند	افزایش نسبت متیل مالونیل کوآ به مالونیل کوآ
	سنتز اسیدهای چرب زنجیر - کوتاه	بیان تیواستراز اختصاصی در غدد پستانی
استتاریل-کوآ، دسجوراز	افزایش سنتز آنزیم	انسولین، هورمون های تیروئیدی، هیدروکورتیزون
	کاهش سنتز آنزیم	کلسیترونل غذایی
		PUFA های غذایی

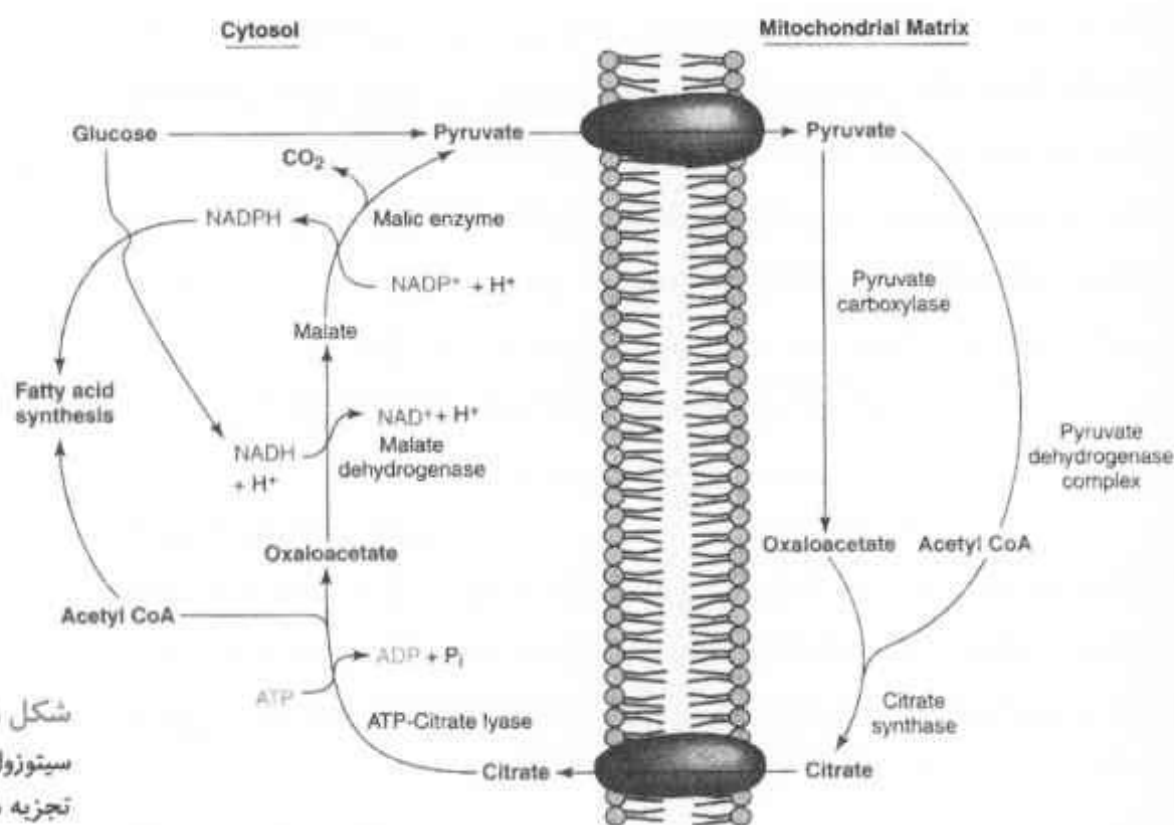
مسیر تجزیه سیترات، استیل کوآ و NADPH مورد نیاز لیپوزنز را در داخل سیتوزول فراهم می کند

تجزیه گلوکز در کبد از طریق گلیکولیز منجر به تولید پیرووات می شود که در داخل میتوکندری توسط پیرووات دهیدروژناز به استیل کوآ تبدیل می شود. هر چند سنتز اسیدهای چرب یک فرایند سیتوزولی است و استیل کوآ به راحتی از عرض غشاء داخلی میتوکندری انتقال داده نمی شود. این مشکل از طریق مسیر تجزیه سیترات حل می گردد. سیترات تولیدی توسط سیترات سنتاز در چرخه اسید تری کربوکسیلیک، از طریق انتقال دهنده تری کربوکسیلات از عرض غشاء داخلی میتوکندری عبور داده می شود (شکل ۴۹-۱۴ را ببینید). سپس سیترات در سیتوزول توسط ATP سیترات لیاز (آنزیم تجزیه کننده سیترات^۱ نیز نامیده می شود) تجزیه شده و تولید استیل کوآ و اگزالواستات می کند (شکل ۱۱-۱۷).



این واکنش عکس واکنش سیترات سنتاز نیست، زیرا نیاز به هیدرولیز ATP دارد. همان طور

1. Citrate cleavage enzyme



شکل ۱۷-۱۱ انتقال استیل کوآ از میتوکندری به داخل سیتوزول برای بیوسنتز اسیدهای چرب از طریق مسیر تجزیه سیترات.

که قبلاً اشاره شد، سیترات نقش دیگری در سنتز اسید چرب به عنوان فعال‌کننده آلوستریک استیل-کوآ کربوکسیلاز دارد که خود آنزیم محدودکننده-سرعت لیپوژنز است. اگرالواستات حاصل از تجزیه سیترات به راحتی به داخل میتوکندری بر نمی‌گردد. برای این منظور، ابتدا اگرالواستات توسط ایزوفرم سیتوزولی NAD مالات دهیدروژناز به مالات احیاء می‌شود. سپس مالات متحمل دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو به پیرووات می‌شود که توسط آنزیم NADP مالات دهیدروژناز (آنزیم مالیک نیز نامیده می‌شود) کاتالیز می‌گردد. برای ادامه متابولیسم، پیرووات وارد میتوکندری می‌شود. برداشت سیترات از میتوکندری (کاتاپلروزیس^۱) می‌بایست همراه با جایگزینی (آنپلروزیس^۲) باشد تا جریان چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک حفظ شود. این عمل با تبدیل پیرووات به اگرالواستات توسط پیرووات کربوکسیلاز (ص ۸۴۳) صورت می‌پذیرد که آنزیم آنپلوروتیک اصلی موجود در میتوکندری است. تبدیل اگرالواستات به پیرووات طی مسیر تجزیه سیترات، یک جفت الکترون از NADH را انتقال داده تا تولید NADPH شود که در سنتز اسیدهای چرب به مصرف می‌رسد. منبع NADH برای این فرایند، گلیسرآلدئید ۳-فسفات دهیدروژناز موجود مسیر گلیکولیتیک است. لذا متابولیسم گلوکز هم اتم‌های کربن و هم اکسی‌والان‌های احیاءکننده مورد نیاز لیپوژنز را فراهم می‌کند.

تولید اکسی‌والان‌های احیاءکننده مورد مصرف در سنتز اسیدهای چرب را می‌توان به این صورت خلاصه کرد: برای هر استیل کوآ انتقالی از میتوکندری به داخل سیتوزول، مسیر تجزیه سیترات یک جفت الکترون را از NADH به NADPH انتقال می‌دهد. انتقال هشت

1. Cataplerosis

2. Anaplerosis

ملکول استیل کوآ که در سنتز یک ملکول پالمیتات به مصرف می‌رسند، هشت ملکول NADPH را تأمین خواهد کرد. از آنجایی که برای سنتز پالمیتات نیاز به ۱۴ ملکول NADPH در هر مول می‌باشد، شش NADPH دیگر توسط مسیر پنتوز فسفات تأمین می‌شود که آن هم در داخل سیتوزول وجود دارد. استوکیومتری واقعی این فرایند، پیچیده‌تر می‌باشد، زیرا انتقال سترات و سایر اسیدهای دی-و تری کربوکسیلیک از عرض غشاء داخلی میتوکندری با تبادلات یک در مقابل یک انجام می‌شود. سرعت جریان احتمالاً تحت کنترل ترکیبی از شیب‌های غلظتی و چندین مورد از این سیستم‌های تبادلی قرار دارد.

تغییر اسیدهای چرب

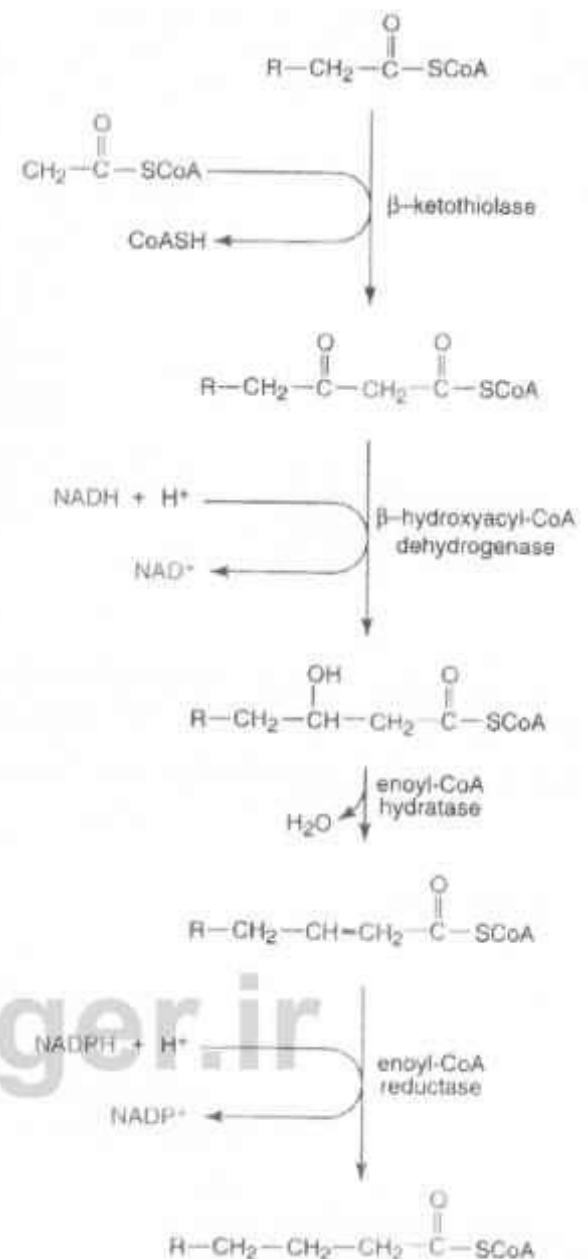
به استثناء اسیدهای چرب غیراشباع دارای چند پیوند دوگانه، انسان قادر به سنتز اسیدهای چرب دیگر از پالمیتات می‌باشد (جدول ۱-۱۷ را ببینید). اسیدهای چرب به صورت مشتقات کوآ طی سه فرایند طولی سازی^۱، غیراشباع سازی^۲ و هیدروکسیلاسیون، تغییر داده می‌شوند.

واکنش‌های طولی سازی

طولی سازی اسید چرب در پستانداران در داخل شبکه آندوپلاسمی و یا میتوکندری انجام می‌شود. این فرایند در این دو محل قدری متفاوت هستند. در شبکه آندوپلاسمی، ملکول‌های آسیل کوآ توسط واکنش‌هایی امتداد داده می‌شوند که مشابه انواعی هستند که توسط اسید چرب سنتز سیتوزولی کاتالیز می‌شوند؛ مالونیل-کوآ منبع واحد دو-کربنه است و NADPH قدرت احیاءکنندگی را فراهم می‌سازد. سوسترای ترجیحی برای طولی سازی پالمیتیل کوآ است که در اکثر بافت‌ها تقریباً به طور انحصاری به استئارات (۱۸:۰) تبدیل می‌شود. هرچند، مغز حاوی یک یا چند سیستم طولی سازی دیگر است که اسیدهای چرب با زنجیر بلندتر (تا ۲۴ کربن) را سنتز می‌کنند که برای لیپیدهای غشایی مورد نیاز می‌باشند. این سیستم‌های طولی سازی نیز از مالونیل کوآ استفاده می‌کنند. افزایش طول اسید چرب در داخل میتوکندری با استفاده از استیل کوآ و NADH یا NADPH به عنوان دهنده الکترون انجام می‌شود (شکل ۱۲-۱۷). این سیستم آنزیمی با معکوس سازی مسیر β -اکسیداسیون اسیدهای چرب (ص ۹۳۴) انجام می‌شود، با این تفاوت که انویل-کوآ ردوکتاز وابسته به NADPH (آخرین مرحله طولی سازی) جایگزین آسیل-کوآ دهیدروژناز وابسته به FAD (اولین مرحله در β -اکسیداسیون) می‌شود. این فرایند فعالیت کمی بر روی سوسترهای آسیل کوآ ۱۶ کربنه یا بلندتر دارد و اساساً در جهت افزایش طول ملکول‌های کوتاه‌تر عمل می‌کند.

تولید اسیدهای منوانوئیک توسط استئاریل-کوآ دسچوراز

در مهره‌داران، غیراشباع سازی اسید چرب در داخل شبکه آندوپلاسمی انجام می‌شود و

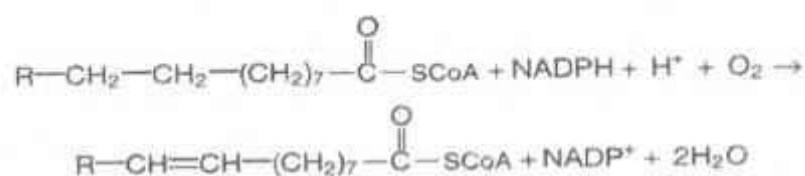


شکل ۱۲-۱۷ مسیر افزایش طول اسید چرب در داخل میتوکندری.

1. Elongation

2. Desaturation

واکنش‌ها و آنزیم‌های ایجادکننده پیوندهای دوگانه سپس تفاوت قابل توجهی با آسیل-کوآ دهیدروژناز β -اکسیداسیون میتوکندریایی دارند. غیراشباع‌سازی توسط متواکسیژنازها کاتالیز می‌گردد که از آسیل کوآ چرب، NADPH و O_2 به عنوان سویسترا بهره می‌برند (ص ۹۳۹). سه جزء این سیستم شامل آنزیم دسچوراز، سیتوکروم b_5 و NADPH-سیتوکروم b_5 ردوکتاز می‌باشند. واکنش کلی به صورت زیر است.



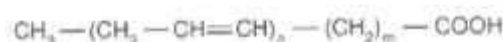
مرحله ابتدایی تولید اسیدهای چرب غیراشباع دارای چند پیوند دوگانه، تولید پیوند دوگانه Δ^9 توسط استاریل-کوآ دسچوراز در اسید پالمیتیک یا اسید استئاریک در جهت تولید به ترتیب اسید پالمیتولیک و اسید اولئیک می‌باشد. سنتز اسیدهای چرب غیراشباع دارای چند پیوند دوگانه برای تنظیم سیالیت تری‌آسیل گلیسرول‌ها و فسفولیپیدهای غشایی لازم است. این ترکیبات همچنین برای سنتز استرهای کلسترول در کبد و ترشحات مومی پوست که ترجیحاً از اسیدهای چرب تازه‌سنتز به جای انواع غذایی استفاده می‌کنند، لازم می‌باشند. بیان استاریل-کوآ دسچوراز شدیداً تحت کنترل هر دو مکانیسم غذایی و هورمونی قرار دارد. انسولین، تری‌پتیدوتیرونین، هیدروکورتیزون و گلوکوکورتیکوئیدها غذای رونویسی ژن را افزایش داده و بنابراین میزان استاریل-کوآ دسچوراز را در کبد بالا می‌برند، در حالی که اسیدهای چرب غیراشباع دارای چند پیوند دوگانه غذایی اثر مخالف دارند.

تولید و تغییر اسیدهای چرب غیراشباع حاوی چند پیوند دوگانه

اسیدهای چرب غیراشباع دارای چند پیوند دوگانه، به خصوص اسید آراشیدونیک (۴:۲۰)، پیش‌سازهایی برای ملکول‌های پیام‌رسان مهمی هستند: پروستاگلاندین‌ها، ترومبوکسان‌ها، و لکوترین‌ها (ص ۹۹۴). اسیدهای چرب غیراشباع دارای چند پیوند دوگانه همچنین برای سنتز لیپیدهای مرکب، به خصوص در سیستم عصبی، مورد نیاز می‌باشند. این اسیدهای چرب همچنین متحمل واکنش‌های اکسیداسیون غیرآنزیمی می‌شوند که نتیجه آن تولید ترکیباتی است که به اجزاء سلولی آسیب رسانده و ممکن است اثرات پاتولوژیک داشته باشند. در پستانداران، پیوندهای دوگانه می‌توانند تنها به نیمه نزدیک ملکول‌های آسیل کوآ



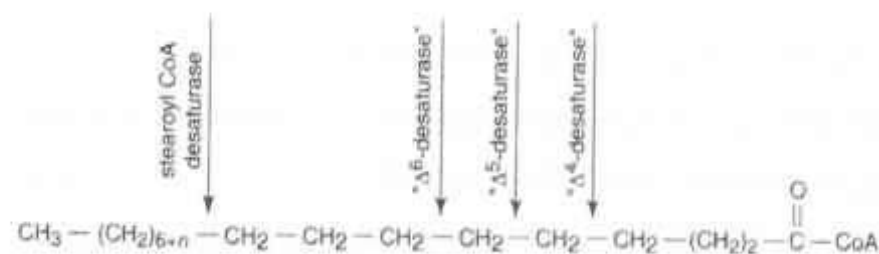
فرمول پایه برای سری اسید لینولنیک



فرمول پایه برای سری اسید لینولنیک

شکل ۱۳-۱۷ سری‌های اسید لینولنیک و لینولنیک

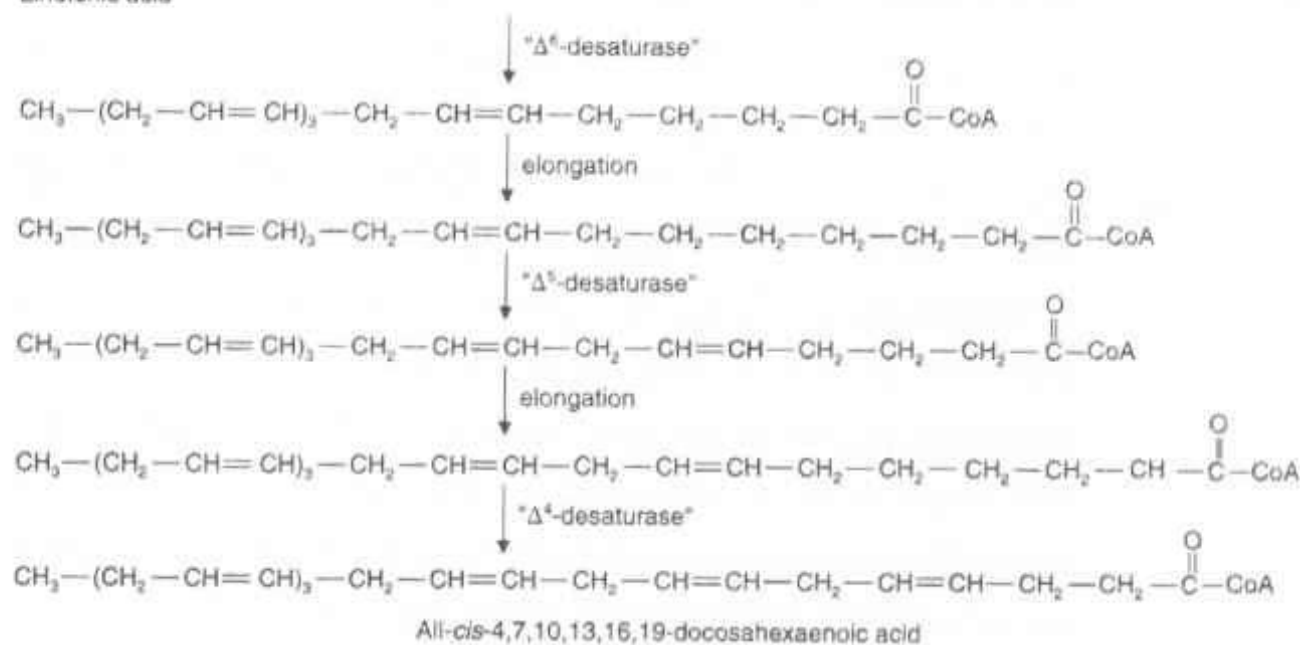
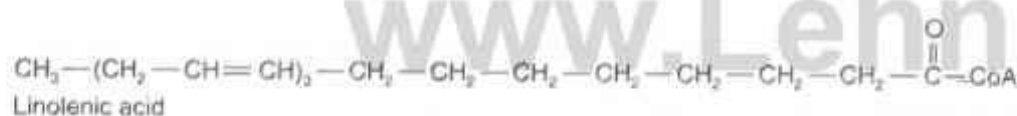
چرب اضافه شوند؛ آنها نمی‌توانند به بعد از کربن ۹ افزوده شوند. بر همین اساس، اسید لینولنیک (۱۸:۲) و اسید لینولنیک (۱۸:۳) اسیدهای چرب غیراشباع دارای چند پیوند دوگانه مورد نیاز غذایی هستند (شکل ۱۳-۱۷). این اسیدهای چرب ضروری از غذاهای گیاهی و ماهی آب-سرد به دست می‌آیند. دو سری اسید چرب غیراشباع دارای چند پیوند دوگانه وجود دارد. آخرین پیوند دوگانه اسید لینولنیک شش کربن از گروه متیلی فاصله دارد؛ این اسید



شکل ۱۴-۱۷ موقعیت‌هایی که امکان ایجاد پیوند دوگانه در طول زنجیر اسید چرب در انسان وجود دارد. در پستانداران، لازم است حداقل شش کربن بعد از کربنی وجود داشته باشد که قرار است غیراشباع شود.

چرب را $n-6$ یا $\omega-6$ می‌نامند. سری دوم $n-3$ یا $\omega-3$ می‌باشد که فاصله آخرین پیوند دوگانه آن با انتهای متیلی سه کربن می‌باشد. یک ایزومر از اسید لینولنیک جزئی از این سری می‌باشد.

اسیدهای چرب ضروری با طولی سازی و غیراشباع سازی تغییر داده شده تا اسیدهای چرب غیراشباع دارای چند پیوند دوگانه موجود در پستانداران تولید شوند. با استفاده از دسچورازهایی که پیوندهای دوگانه را به موقعیت‌های ۴، ۵ و ۶ اضافه می‌کنند، انواع مختلفی از اسیدهای چرب غیراشباع دارای چند پیوند دوگانه سنتز می‌شوند (شکل ۱۴-۱۷). این آنزیم‌ها تنها در سنتز اسیدهای چرب غیراشباع دارای چند پیوند دوگانه عمل می‌کنند، زیرا تنها می‌توانند از سوسترهایی استفاده کنند که یک پیوند دوگانه در موقعیت ۹ دارند. این طولی سازی و غیراشباع سازی با هر ترتیبی انجام می‌شود. تبدیل اسید لینولنیک به اسید همه سپس ۴، ۷، ۱۰، ۱۳، ۱۶، ۱۹-دوکوزاهگزانوئیک در مغز مثالی از این توالی واکنش‌ها می‌باشد.

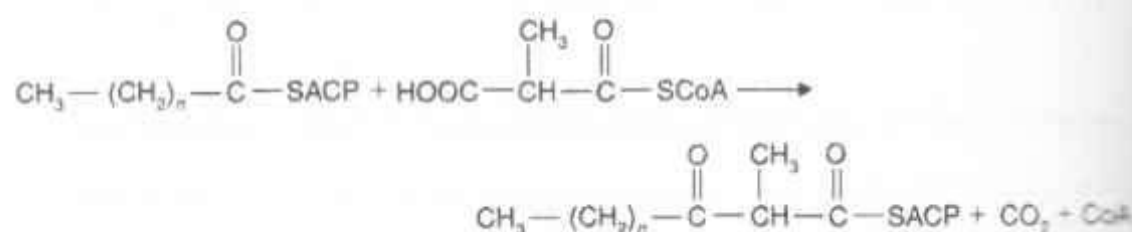


تولید مشتقات هیدروکسی اسیدهای چرب در بافت عصبی

دو فرایند متفاوت سبب تولید اسیدهای چرب α -هیدروکسی در مهره‌داران می‌شوند. یکی در داخل میتوکندری بسیاری از بافت‌ها رخ می‌دهد و بر روی اسیدهای چرب با زنجیر نسبتاً کوتاه‌تر عمل می‌کند. دیگری تنها در سیستم عصبی نشان داده شده است که در آنجا تولید

اسیدهای چرب زنجیر بلند هیدروکسیله بر روی کربن ۲ می‌کند که برای تولید برخی لیپیدهای میلین مورد نیاز هستند. آنزیم موجود در مغز که این واکنش را کاتالیز می‌کند، منواکسیژنازی است که نیاز به O_2 و NADH یا NADPH دارد و ترجیحاً از اسیدهای چرب ۲۲ و ۲۴ کربنه استفاده می‌کند. این فرایند به‌طور نزدیکی با سنتز اسفنگولیپیدهایی هماهنگ می‌شود که اسیدهای چرب هیدروکسیله را دارند (ص ۹۸۲).

اسید چرب سنتز می‌تواند تولید اسیدهای چربی غیر از پالمیتات کند. اسیدهای چرب اصلی که در انسان برای ذخیره انرژی سنتز می‌شوند، شامل پالمیتات و محصولات تغییر یافته آن می‌باشند. هرچند، مقادیر کمتر اسیدهای چرب مختلف برای اهداف دیگر سنتز می‌گردند. دو مثال از این موارد شامل تولید اسیدهای چرب کوتاه‌تر از پالمیتات در غدد پستانی و سنتز اسیدهای چرب زنجیر-شاخه‌دار در برخی غدد ترشحی است. شیر حاوی اسیدهای چربی با زنجیرهایی است که کوتاه‌تر از پالمیتات می‌باشند. مقادیر نسی این اسیدهای چرب تولیدی توسط غدد پستانی براساس گونه و وضعیت فیزیولوژیکی حیوان متفاوت است. در نشخوارکنندگان، مسیر سنتز اسیدهای چرب که به‌طور طبیعی تولید پالمیتات می‌کند، تغییر یافته و اسیدهای چرب با چهار کربن تولید می‌کند. این عمل با تولید تیواسترهای محلول امکانپذیر می‌شود که زنجیرهای کوتاه‌تر را از اسید چرب سنتز جدا می‌کنند. شیر انسان فاقد اسیدهای چرب با کمتر از ۱۰ کربن هستند. تعداد نسبتاً کمی اسید چرب زنجیر-شاخه‌دار در مهره‌داران وجود دارد. تاکنون متابولیسم این ترکیبات به میزان زیادی در باکتری‌هایی نظیر مایکوباکتری‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است که با تنوع و میزان بیشتر وجود دارند. اسیدهای چرب زنجیر-شاخه‌دار ساده در بافت‌های مهره‌داران برای اهداف اختصاصی، نظیر تولید موم در غدد سپاسه و غدد منقاری پرندگان، و تولید ساختمان‌های موجود در سیستم‌های تعیین محل اکو خوک‌های دریایی، سنتز می‌شوند. اکثر اسیدهای چرب زنجیر-شاخه‌دار موجود در مهره‌داران مشتقات متیله اسیدهای چرب زنجیر مستقیم اشباع می‌باشند که توسط اسید چرب سنتز می‌شوند. وقتی متیل مالونیل کوآ به عنوان سوسترا به جای مالونیل کوآ مورد استفاده قرار گیرد، طی واکنش زیر یک زنجیر جانبی متیلی در داخل اسید چرب قرار داده می‌شود:

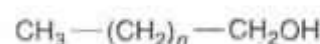


پس مراحل منظم احیاء انجام می‌شوند. سرعت انجام این واکنش‌ها در بسیاری از بافت‌ها چندین بزرگی کمتر از سرعت مصرف مالونیل کوآ در سنتز اسید چرب است. نسبت اسیدهای

چرب زنجیر - شاخه‌داری که سنتز می‌شوند، بیشتر تحت تأثیر میزان دسترسی نسبی به این دو پیش‌ساز قرار دارد. افزایش تولید شاخه می‌تواند با کاهش نسبت مالونیل کوآ به متیل مالونیل کوآ رخ دهد. یک مالونیل - کوآ دکربوکسیلاز که مسئول این کاهش است، در بسیاری از بافت‌ها وجود دارد. معتقدند افزایش غلظت متیل مالونیل کوآ که در کمبود ویتامین B₁₂ دیده می‌شود، می‌تواند منجر به افزایش تولید اسیدهای چرب زنجیر-شاخه‌دار گردد.

آسیل کوآهای چرب ممکن است به الکل‌های چرب احیاء شوند

بسیاری از فسفولیپیدها حاوی زنجیرهای اسیدچرب با اتصال اتری، به‌جای استری، هستند. پیش‌سازهای سنتتیک این زنجیرهای با اتصال اتری، الکل‌های چرب (شکل ۱۵-۱۷)، به‌جای اسیدهای چرب، هستند. این الکل‌ها طی یک احیاء دو - مرحله‌ای وابسته به NADPH آسیل کوآها در شبکه آندوپلاسمی تولید می‌شوند. در بافت‌هایی که مقادیر نسبتاً زیاد لیپیدهای اتری را تولید می‌کنند، تولید همزمان اسیدهای چرب و الکل‌های چرب به‌طور نزدیکی هماهنگ می‌شود.



شکل ۱۵-۱۷ الکل چرب.

۱۷-۵ • ذخیره اسیدهای چرب به‌صورت تری‌آسیل‌گلیسرول

اکثر بافت‌های پستانداران اسیدهای چرب را طی یک توالی مشترک از واکنش‌ها به تری‌آسیل - گلیسرول‌ها تبدیل می‌کنند، ولی کبد، بافت چربی و بافت عضله این فرایند را به میزان بیشتری انجام می‌دهند. بافت چربی یک عضو تخصص‌یافته برای سنتز، ذخیره‌سازی و هیدرولیز تری - آسیل‌گلیسرول‌ها است و محل اصلی ذخیره طولانی - مدت انرژی می‌باشد. تری‌آسیل - گلیسرول‌ها در داخل سیتوزول به‌صورت قطرات مایعی ذخیره می‌شوند که اطراف آنها را یک تک‌لایه از لیپیدهای غشایی و پروتئین‌های لیپین احاطه کرده است. این قطرات ذخیره انتهایی - مرده نیستند؛ در بافت چربی، سنتز و تجزیه دائم تری‌آسیل‌گلیسرول وجود دارد. مقداری ذخیره‌سازی در عضله اسکلتی و عضله قلبی نیز رخ می‌دهد که تنها برای مصرف موضعی می‌باشد. سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول در کبد اساساً برای تولید لیپوپروتئین‌های پلاسمایی، و نه برای ذخیره‌سازی انرژی، است. اسیدهای چرب مورد نیاز برای این فرایند از رژیم غذایی، از بافت چربی از طریق خون، یا از سنتز از ابتدا، اساساً به‌واسطه کاتابولیسم گلوکز غذایی، فراهم می‌گردند.

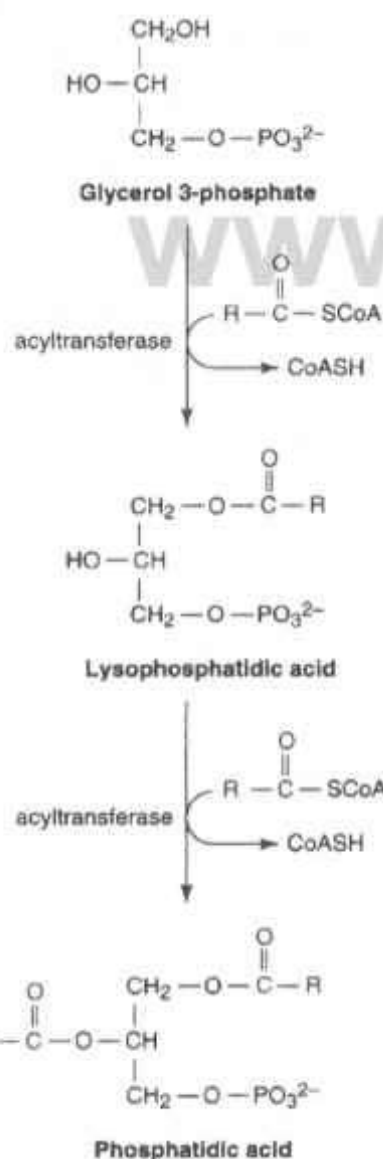
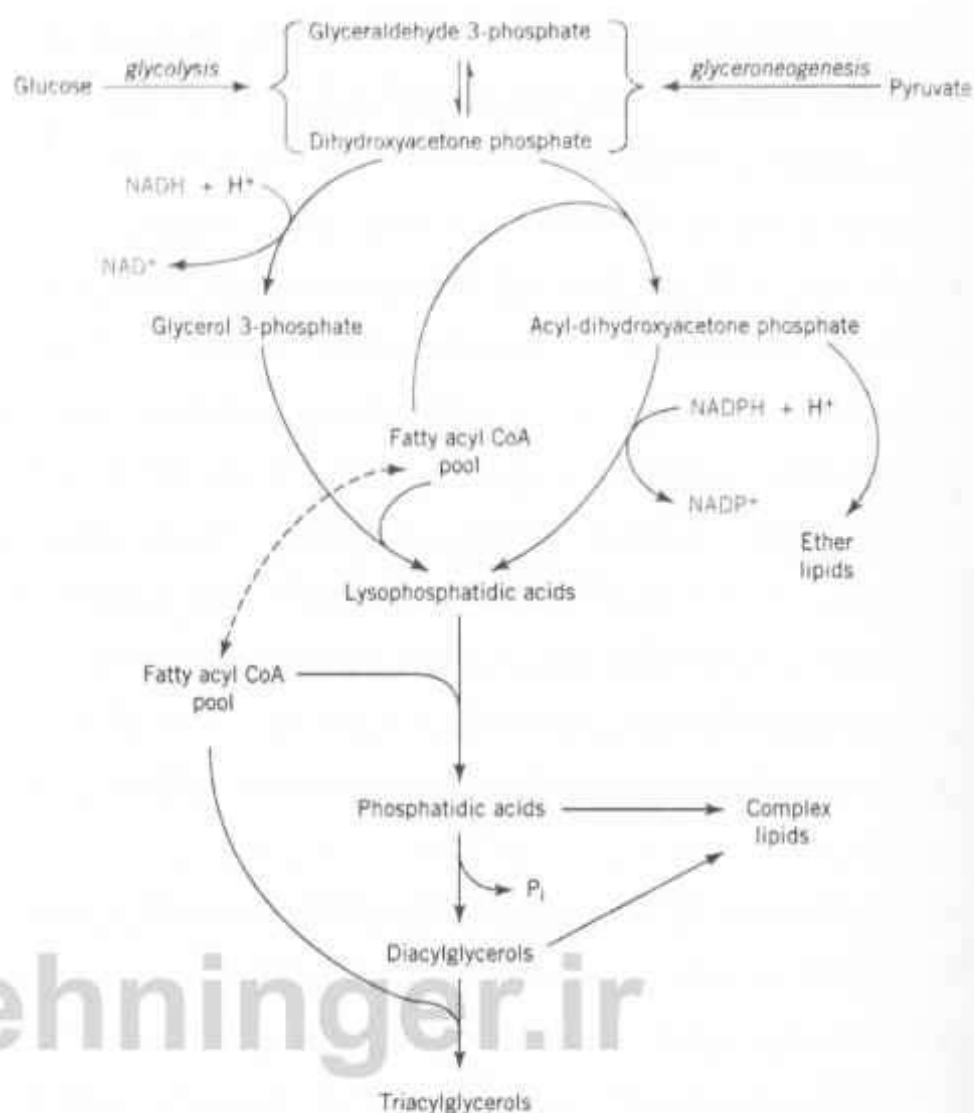
تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها از آسیل کوآهای چرب و گلیسرول ۳ - فسفات تولید می‌شوند

در اکثر بافت‌ها، سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها از ملکول‌های آسیل کوآ و یک پیش‌ساز گلیسرولی، گلیسرول ۳ - فسفات، صورت می‌گیرد (شکل ۱۶-۱۷). گلیسرول ۳ - فسفات از چندین

1. Dead-end store

2. De novo

شکل ۱۶-۱۷ مسیرهای سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول. برخی از این ترکیبات واسطه به عنوان پیش‌ساز برای سنتز لیپیدهای غشایی به کار می‌روند.



شکل ۱۷-۱۸ سنتز اسید فسفاتیدیک از گلیسرول ۳-فسفات و آسید کوآهای چرب.

متابولیت حاصل می‌شود. در اکثر بافت‌ها، این ترکیب حاصل احیاء دی‌هیدروکسی استن فسفات می‌باشد. در حالت تغذیه شده، دی‌هیدروکسی استن فسفات از گلوکز در مسیر گلیکولیز تولید می‌شود؛ در حالت ناشتا در بافت چربی و کبد، گلیسرول ۳-فسفات از طریق گلیسرول ۳-تولید می‌شود (ص ۹۲۹). در کبد، منبع دیگری از گلیسرول ۳-فسفات وجود دارد؛ گلیسرول می‌تواند توسط گلیسرول کیناز فسفریله شود که در این بافت فعال است.

اسیدهای چرب برای ادامه متابولیسم با تبدیل به استرهای کوآ خود در واکنش زیر فعال می‌شوند:



در این واکنش دو-مرحله‌ای، یک آسید آدنیلات (آسید چرب-AMP) به عنوان یک ترکیب واسطه تولید می‌شود. واکنش کلی با هیدرولیز محصول پیروفسفات به دو P_i قابل انجام می‌شود. سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها مستلزم تولید اسید فسفاتیدیک است که طی دو واکنش متوالی از گلیسرول ۳-فسفات با تولید اسید لیزوفسفاتیدیک و سپس اسید فسفاتیدیک انجام می‌شود (شکل ۱۷-۱۸). از اسید فسفاتیدیک برای سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول استفاده می‌شود:

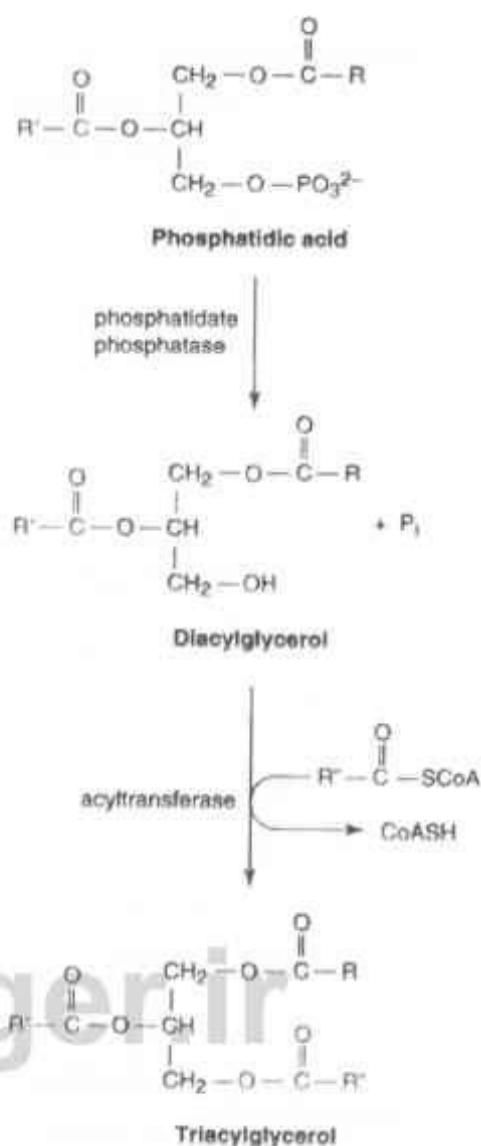
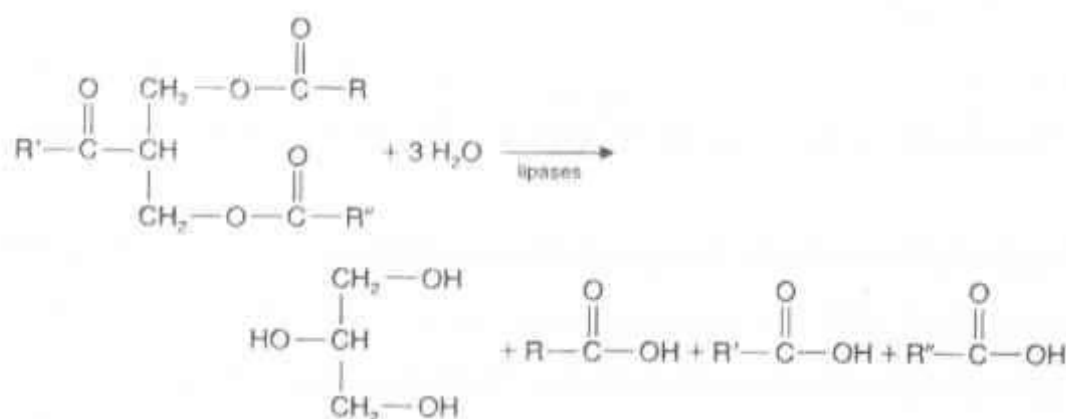
برای این منظور گروه فسفات توسط فسفاتیدات فسفاتاز هیدرولیز شده تا تولید دی‌آسیل-گلیسرول شود که در ادامه به تری‌آسیل‌گلیسرول، آسیده می‌گردد (شکل ۱۸-۱۷). اسید فسفاتیدیک یک ترکیب واسطه کلیدی در سنتز سایر گلیسروفسفولیپیدها می‌باشد (ص ۹۵۳). در مسیر دیگر، دی‌هیدروکسی استن آسیده، به اسید لیزوفسفاتییدیل احیاء و سپس برای بار دوم آسیده می‌شود تا تولید اسید فسفاتیدیک گردد (شکل ۱۶-۱۷ را ببینید). با وجود اینکه این مسیر اصلی سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول نیست، برای سنتز لیپیدهای غشایی دارای زنجیرهای آلکی با اتصال اتری^۱ مهم می‌باشد.

سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول در سلول‌های اپی‌تلیال روده باریک طی یک مسیر متفاوت انجام می‌شود. این سلول‌ها، ۲-متوآسیل‌گلیسرول‌ها و اسیدهای چرب را از روده برداشت می‌کنند که محصولات اصلی حاصل از هضم تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها توسط لیپاز پانکراس هستند. یک آنزیم موجود در سلول‌های مخاطی این متوآسیل‌گلیسرول‌ها را با استفاده از ملکول‌های آسید کوآ به عنوان سوبسترا، آسیده می‌کنند. سپس دی‌آسیل‌گلیسرول‌های حاصل می‌توانند به تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها آسیده شوند که بعداً در داخل شیلومیکرون‌ها بسته‌بندی می‌گردند.

آنالیز تری‌آسیل‌گلیسرول‌های انسانی نشان می‌دهد که هر کدام از موقعیت‌های گلیسرول با ترکیب متفاوتی از تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها استری می‌شوند. اسیدهای چرب اشباع ترجیحاً در موقعیت ۱ و اسیدهای چرب غیراشباع در موقعیت‌های ۲ و ۳ یافت می‌شوند. دو عامل تعیین‌کننده ترکیب اسید چرب در هر موقعیت گلیسرول، شامل ویژگی آسید ترانسفرازهای درگیر و دسترسی نسبی به اسیدهای چرب مختلف موجود در مخزن آسید کوآ چرب می‌باشند.

به حرکت درآمدن تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها نیاز به هیدرولیز دارد

اولین مرحله در به حرکت درآمدن اسیدهای چرب برای تولید انرژی، هیدرولیز تری‌آسیل-گلیسرول‌ها می‌باشد. چندین لیپاز این واکنش را کاتالیز می‌کنند و توالی هیدرولیز سه زنجیر آسید به واسطه ویژگی لیپازهای درگیر تعیین می‌شود.



شکل ۱۸-۱۷ سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول از اسید فسفاتیدیک.

1. Ether-linked alkyl chains

سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول در حالت ناشتا به عنوان بخشی از یک چرخه تری‌آسیل‌گلیسرول-اسید چرب انجام می‌شود که نیازمند گلیسرول‌۳-پس‌پالز می‌باشد

آزادسازی اسیدهای چرب آزاد از بافت چرب نوعی سازگاری متابولیکی بحرانی با ناشتایی می‌باشد. هر چند، کمیت اسیدهای چربی که توسط بافت چربی آزاد می‌شوند، از میزان مورد استفاده برای تولید انرژی در سایر بافت‌ها بیشتر می‌باشد. تا ۶۰٪ این اسیدهای چرب دوباره در بافت چربی به صورت تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها ذخیره می‌شوند. هر دو بافت چربی و کبد نقش اصلی را در این فرایند بازی می‌کنند (ارتباط بالینی ۳-۱۷). در حالت تغذیه‌شده، گلیسرول ۳-فسفات مورد نیاز برای سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول از گلوکز و از طریق گلیکولیز تأمین می‌شود. هرچند در هنگام ناشتایی، به دلیل غلظت پایین انسولین و مصرف گلوکز توسط سایر بافت‌ها، ورود گلوکز به داخل بافت چربی محدود می‌باشد. در این وضعیت تغذیه‌ای، گلیسرول ۳-فسفات در هر دو بافت چربی و کبدی از طریق گلیسرول‌۳-پس‌پالز سنتز می‌شود. همان‌طور که در شکل ۱۷-۱۹ نشان داده شده است، سوبستراهایی که وارد چرخه اسید سیتریک می‌شوند، نظیر پیرووات، گلوتامات یا آسپارات، می‌توانند از گلیسرول‌۳-پس‌پالز خالص حمایت کنند. این مسیر ضرورتاً شکل کوتاه‌شده گلوکونئوز می‌باشد که در آن مالات تولیدی در چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک از میتوکندری خارج و در سیتوزول به اگزوالواستات تبدیل می‌شود. سپس فسفوانول‌پیرووات کربوکسی‌کیناز اگزوالواستات را به فسفوانول‌پیرووات تبدیل می‌کند که به دی‌هیدروکسی‌استن فسفات تبدیل و سپس تولید گلیسرول ۳-فسفات می‌کند که برای سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول به مصرف می‌رسد. آنزیم کلیدی این فرایند، فسفوانول‌پیرووات کربوکسی‌کیناز می‌باشد که فعالیت آن در حالت ناشتا در هر دو بافت کبدی و چربی القاء می‌شود.

۱۷-۶ • مصرف اسیدهای چرب برای تولید انرژی

اسیدهای چرب موجود در گردش خون توسط سلول‌ها برداشت و برای تولید انرژی، اساساً در داخل میتوکندری‌ها، طی فرایندی مورد استفاده قرار می‌گیرند که با تولید انرژی از سایر منابع یکپارچه می‌باشد. اسیدهای چرب در داخل میتوکندری به استیل کوآ تجزیه می‌شوند که همراه با تولید $NADH$ و $FADH_2$ می‌باشد. سپس این سه محصول در ماتریکس میتوکندری صرف تولید انرژی از طریق چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک و فسفریلاسیون اکسیداتیو می‌شوند.

مصرف اسیدهای چرب برای تولید انرژی از بافتی به بافت دیگر به میزان قابل توجهی متفاوت بوده و به میزان زیادی به وضعیت متابولیکی، یعنی تغذیه‌شده یا ناشتا، فعالیت یا استراحت، بستگی دارد. اکثر بافت‌ها می‌توانند از اسیدهای چرب به عنوان سوخت استفاده کنند. اسیدهای چرب یکی از منابع اصلی انرژی در بافت عضله اسکلتی و قلب هستند،

چرخه تری آسید گلیسرول / اسید چرب

تری آسید گلیسرول که در بافت چربی ذخیره می شود، در هنگام ناشتایی به اسیدهای چرب آزاد هیدرولیز می گردد تا انرژی مورد نیاز بافت هایی نظیر عضله اسکلتی و قلبی، و همچنین به طور غیرمستقیم از طریق اجسام کتون برای مغز، را فراهم کند. با کاهش میزان انسولین خون در حالت ناشتایی، میزان هیدرولیز (لیپولیز) تری آسید گلیسرول افزایش یافته و منجر به آزادسازی FFA از بافت چربی می شود. یک جنبه تعجب آور این فرایند، سرنوشت FFA می باشد؛ در انسان ناشتا تا ۶۵٪ این FFA در کبد و بافت های محیطی دیگر دوباره به تری آسید گلیسرول استریفیه می شود. در محصولات کبدی تری آسید گلیسرول به صورت VLDL به داخل خون آزاد شده و برای ذخیره سازی به صورت تری آسید گلیسرول به بافت چربی برگردانده می شود. این فرایند چرخه تری آسید گلیسرول / اسید چرب نامیده می شود.

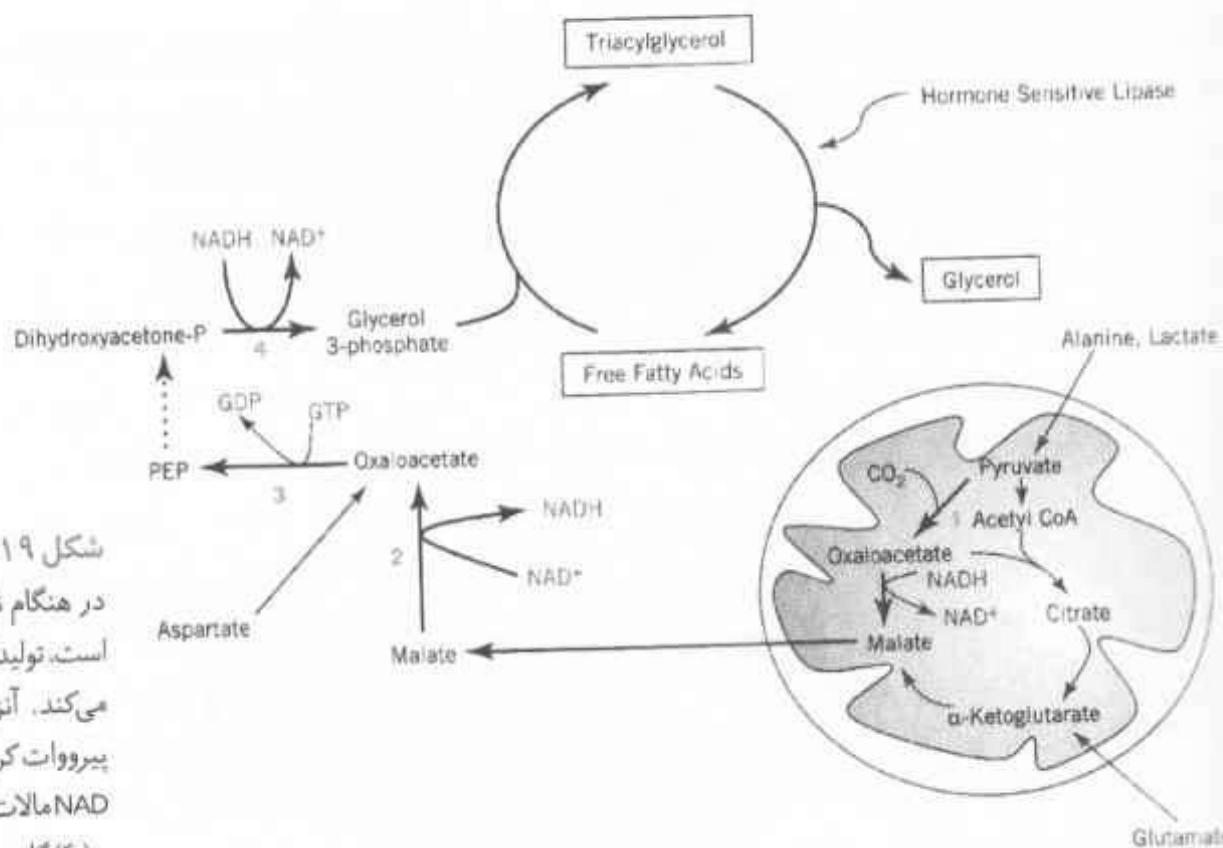
سنتز تری آسید گلیسرول در بافت های پستانداران نیاز به گلیسرول ۳- فسفات دارد که می تواند از گلوکز و از طریق گلیکولیز در حالت تغذیه شده حاصل شود. در هنگام ناشتایی، وقتی میزان انسولین پایین مانع مصرف گلوکز می شود، گلیسرول ۳- فسفات برای استریفیکاسیون مجدد FFA به طریق گلیسرولونوزنز تولید می شود که شکل کوتاه شده گلوکونوزنز می باشد. در این مسیر، پیرووات یا ترکیبی که تولید پیرووات می کند، نظیر آلانین یا لاکتات، از طریق دی هیدروکسی استن فسفات به گلیسرول ۳- فسفات تبدیل می شود (شکل ۱۹-۱۷)، مطالعات اخیر نشان داده اند که این مسیر غالب سنتز گلیسرول ۳- فسفات، حتی در حالت تغذیه شده، می باشد. آنزیم کلیدی این مسیر گلیسرولونوزنز، فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز

(PEPCK) می باشد که در بافت چربی قهوه ای و سفید بسیار فعال است. در صورتی که بیان ژن PEPCK در بافت چربی موش های خانگی قطع شود، گلیسرولونوزنز متوقف شده و در نتیجه ذخیره تری آسید گلیسرول کاهش می یابد. برعکس، بیان بیش از حد ژن PEPCK در بافت چربی موش های ترانس ژنیک سبب افزایش میزان گلیسرولونوزنز و در نتیجه چاقی می شود. منطق متابولیکی چرخه تری آسید گلیسرول / اسید چرب به احتمال زیاد در اهمیت اسیدهای چرب به عنوان سوخت در حالت ناشتایی است. برای تضمین وجود مقادیر کافی FFA در خون، میزان آزادسازی FFA از سلول های چربی بیش از میزان مورد نیاز است؛ مقداری که مصرف نمی شود، دوباره به تری آسید گلیسرول تبدیل و با یک هزینه انرژی کم در بافت چربی ذخیره می شود. چرخه تری آسید گلیسرول / اسید چرب ۳٪ تا ۶٪ انرژی موجود در یک ملکول تری آسید گلیسرول را مصرف می کند؛ واضح است دسترسی به سوخت مورد نیاز و پرداخت هزینه آن بهتر از صرف یک زمان مهم برای دسترسی به آنها می باشد! سرعت استریفیکاسیون مجدد در چرخه تری آسید گلیسرول / اسید چرب یک فاکتور کلیدی در تعیین غلظت حالت پایدار FFA در خون است، عاملی که مستقیماً در علت شناسی دیابت نوع ۲ نقش دارد (ارتباط بالینی ۱۷-۲). تیازولیدین دیون ها به عنوان کلاسی از داروهای ضد دیابت، فعالیت PEPCK در بافت چربی را القاء نموده و میزان استریفیکاسیون مجدد FFA به تری آسید گلیسرول را از طریق گلیسرولونوزنز در این بافت افزایش می دهند؛ این موضوع از نقش مهم این فرایند در حفظ هومئوستاز لیپید حمایت می کند.

ولی مغز اسیدهای چرب را اکسیده نمی کند، زیرا اسیدهای چرب نمی توانند از سد خونی - مغزی عبور کنند. گلبول های قرمز خون پستانداران قادر به اکسیداسیون اسیدهای چرب نیستند، زیرا میتوکندری ندارند که محل اکسیداسیون اسیدهای چرب است. در هنگام ناشتایی، کبد استیل کوآ حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب و تجزیه اسیدهای آمینه را به اجسام کتون تبدیل می کند که بعد از ۲ تا ۳ روز به سوخت اصلی تبدیل می شوند. اکثر بافت ها، شامل مغز، با مصرف اجسام کتون با ناشتایی تطابق پیدا می کنند.

β - اکسیداسیون اسیدهای چرب زنجیر - مستقیم یک فرایند اصلی در تولید انرژی است

استرهای کوآ اسیدهای چرب سوسترهایی برای اکسیداسیون هستند. در مقایسه با عکس



شکل ۱۷-۱۹ مسیر گلیسرول ۳-فوسفات در کبد و بافت چربی. در هنگام ناشتایی این مسیر که شکل کوتاه‌شده گلوکوتیروز است، تولید گلیسرول ۳-فوسفات برای سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول می‌کند. آنزیم‌های کلیدی گلیسرول ۳-فوسفات عبارتند از (۱) پیرووات کربوکسیلاز، (۲) اشکال میتوکندریایی و سیتوزولی **NAD** مالات دهیدروژناز، (۳) فسفوانول پیرووات کربوکسی‌کیناز، و (۴) گلیسرول ۳-فوسفات دهیدروژناز.

فرایند سنتز اسیدهای چرب، بیشتر قسمت‌های مسیر اکسیداسیون اسیدهای چرب مشابه، ولی نه یکسان، می‌باشد. یعنی، قطعات دو-کربنه به‌طور متوالی از انتهای کربوکسیل اسید چرب برداشت می‌گردد؛ برای این منظور، از واکنش‌های متوالی اکسیداسیون، هیدراتاسیون و اکسیداسیون آنزیمی جهت تولید یک اسید β -کتو استفاده می‌گردد که بعداً با تیولیز شکسته می‌شود. مسیر را β -اکسیداسیون می‌گویند، زیرا کربن ۳ (کربن β) دو بار قبل از شکستن، اکسیده می‌گردد.

اسیدهای چرب با تبدیل به آسیل کوآ چرب فعال می‌شوند

اولین مرحله در مصرف یک اسید چرب، فعال‌سازی به آسیل کوآ چرب می‌باشد. این واکنش توسط آنزیم‌های موجود در شبکه آندوپلاسمی و غشاء خارجی میتوکندری کاتالیز می‌شود و همان واکنشی است که در سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. ملکول‌های آسیل کوآ به‌داخل سیتوزول آزاد می‌شوند.

کارنی‌تین گروه‌های آسیل را در عرض داخلی میتوکندری حمل می‌کنند

اکثر ملکول‌های آسیل کوآ چرب زنجیر بلند در خارج میتوکندری‌ها تولید می‌شوند، ولی در ماتریکس میتوکندری اکسیده می‌گردند. غشاء میتوکندریایی نسبت به کوآ و مشتقات آن نفوذناپذیر است. اسیدهای چرب با استفاده از کارنی‌تین (۴-تری‌متیل آمینو-۳-هیدروکسی بوتیرات) به‌عنوان حامل، به‌داخل میتوکندری انتقال داده می‌شوند. این فرایند در شکل ۱۷-۲۰ نشان داده شده است.



نقص‌های ژنتیکی در انتقال کارنی تین (OMIM ۲۱۲۱۴۰) یا کارنی تین پالمیتیل ترانسفراز (OMIM ۶۰۰۶۵۰)

چرب به عنوان منبع انرژی هستند، عموماً دچار ضعف عضلانی می‌شوند. اغلب میوگلوبینوری به دلیل تجزیه بافت عضله، مشاهده می‌شود. این ناهنجاری معمولاً تحت عنوان شکل عضلانی کمبود فعالیت CPT II مورد اشاره قرار می‌گیرد. جهش‌هایی که سبب کاهش شدیدتر (۹۰٪ یا بیشتر) فعالیت CPT II می‌شوند، می‌توانند عوارض جدی را در ابتدای طفولیت داشته باشند. این عوارض در هنگام ناشتایی تشدید شده و شامل هیپوگلیسمی هیپوکتوتیک، هیپراونمی، اختلال در عملکرد قلب و گاهی مرگ می‌باشند. حالت مرضی و مرگ و میر مشابهی در حالات وجود جهش در ژن مربوط به CPT Ia کبدی وجود دارد. تا به امروز، تنها تعداد کمی بیمار مبتلا به کمبود CPT I کبدی گزارش شده است که احتمالاً به دلیل کشنده بودن این بیماری می‌باشد. هیچ نقشی در ایزوفرم عضلانی CPT I گزارش نشده است. اولین بیمار مبتلا به کمبود کارنی تین - آسبل کارنی تین ترانس لوکاز در سال ۱۹۹۲ شرح داده شد. خصوصیات بالینی شامل اغماء هیپوگلیسمیک متناوب، هیپراونمی، ضعف عضلانی و کاردیومیوپاتی می‌باشند. این حالت در سه سالگی کشنده است. چندین حالت دیگر گزارش شده‌اند که از نظر علامت مشابه هستند.

این ناهنجاری‌ها را می‌توان با رژیم غذایی حاوی میزان پایین اسیدهای چرب زنجیر - بلند و با اجتناب از ناشتایی، جهت به حداقل رساندن شرایط نیاز بافت‌ها برای اکسیداسیون اسیدهای چرب جهت تولید انرژی، درمان نمود. این رژیم غذایی همچنین می‌تواند حاوی تری - آسبل گلیسرول‌های با زنجیر - متوسط باشد، زیرا این اسیدهای چرب از طریق یک مکانیسم مستقل از کارنی تین وارد میتوکندری‌ها می‌شوند.

چندین بیماری حاصل ناهنجاری‌های ژنتیکی در انتقال اسیدهای چرب زنجیر - بلند در عرض غشاء میتوکندری می‌باشند. این بیماری‌ها از کمبود میزان کارنی تین یا از نقص در سنتز و انتقال آسبل کارنی تین‌ها ریشه می‌گیرند. جهش‌ها می‌توانند در کارنی تین پالمیتیل ترانسفرازها (CPT) یا کارنی تین - آسبل کارنی تین ترانس لوکاز میتوکندریایی رخ دهند.

هم اکنون دو دسته اولیه و ثانویه کمبود کارنی تین مورد شناسایی قرار گرفته است. کمبود اولیه کارنی تین حاصل نقصی در انتقال‌دهنده غشاء پلاسمایی با تعامل بالای کارنی تین در بافت‌هایی نظیر عضله، کلیه، قلب و فیبروبلاست‌ها (ولی واضحاً نه در کبد که یک انتقال‌دهنده متفاوت در آن فعالیت دارد) می‌باشد. نتیجه مقادیر فوق‌العاده پایین کارنی تین در بافت‌ها و در پلاسمای افراد مبتلا (به دلیل ناتوانی کلیه در جذب کارنی تین) می‌باشد. علائم بالینی کمبود کارنی تین از کرامپ‌های عضلانی ملایم عودکننده تا ضعف شدید و مرگ متفاوت می‌باشند. میزان کارنی تین بسیار پایین در عضله قلب و اسکلتی به‌طور جدی اکسیداسیون اسیدهای چرب زنجیر - بلند را مختل می‌کند. درمان غذایی با کارنی تین که سبب افزایش غلظت پلاسمایی کارنی تین و ورود غیراختصاصی آن به داخل سلول می‌شود، اغلب مفید می‌باشد. کمبود ثانویه کارنی تین اغلب همراه با نقص‌های انرژی در مسیر β - اکسیداسیون می‌باشد. این ناهنجاری‌ها اغلب منجر به تجمع آسبل کارنی تین شده که از طریق ادرار دفع می‌گردد (ارتباط بالینی ۵-۱۷ را ببینید). نتیجه تخلیه مخزن کارنی تین است. این آسبل کارنی تین‌ها همچنین ممکن است برداشت کارنی تین آزاد توسط بافت‌ها را مختل کند. چندین کمبود CPT مختلف وجود دارد. معمول‌ترین اینها حاصل جهش‌هایی در ژن CPT II هستند که منجر به کاهش نسبی فعالیت آنزیمی می‌شوند. بیماران در هنگام فعالیت طولانی که عضلات متکی بر اسیدهای

عرض غشاء داخلی میتوکندری عبور می‌کنند و در داخل ماتریکس میتوکندری به مشتقات کوآ خود فعال می‌گردند. CPT I محل مهمی برای تنظیم اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌باشد، زیرا فعالیت آن میزان ورود اسیدهای چرب به داخل میتوکندری‌ها و بنابراین منبع سوسترا را برای β - اکسیداسیون در ماتریکس میتوکندری تعیین می‌کند. مالونیل کوآ که محصول استیل - کوآ کربوکسیلاز و یک ترکیب واسطه کلیدی در سنتز اسیدهای چرب است (ص ۹۱۶)، مهارکننده CPT I می‌باشد.

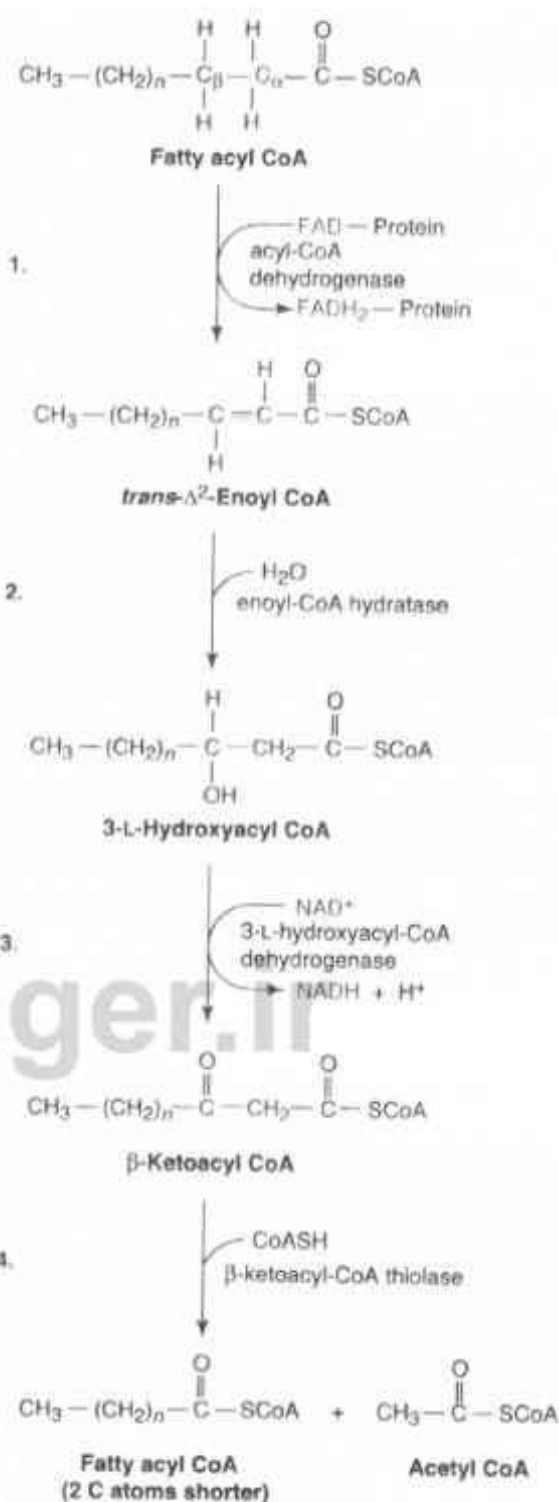
β - اکسیداسیون توالی از چهار واکنش است

β - اکسیداسیون مجموعه‌ای از چهار واکنش می‌باشد که با عمل بر روی آسیل کوآ چرب تولید یک ملکول استیل کوآ و یک آسیل کوآ جدید با دو کربن کمتر از سوسترای ابتدایی می‌کنند (شکل ۲۱-۱۷). وقتی یک آسیل کوآ چرب در سطح داخلی غشاء داخلی میتوکندری تولید می‌شود، می‌تواند توسط آسیل - کوآ دهیدروژناز اکسیده گردد که یک فلاوپروتئین است و از FAD به عنوان دریافت‌کننده الکترون استفاده می‌کند (واکنش ۱). محصول یک انویل کوآ با یک پیوند دوگانه ترانس بین اتم‌های کربن ۲ و ۳ به همراه FADH₂ متصل به آنزیم می‌باشد. همانند چرخه اسید تری کربوکسیلیک، این FADH₂ الکترون‌های خود را به آنزیم‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو داده و تولید FAD می‌کند.

دومین مرحله در β - اکسیداسیون، هیدراتاسیون پیوند دوگانه ترانس به یک β - L - هیدروکسی آسیل کوآ می‌باشد که به یک ترکیب واسطه ۳ - کتو آسیل کوآ اکسیده می‌شود که همراه با تولید مجدد NADH در مرحله سوم است. مرحله آخر، شکست زنجیر توسط تیوکیناز می‌باشد که منجر به تولید استیل کوآ و یک آسیل کوآ چرب با دو اتم کربن کمتر می‌شود. این آسیل کوآ کوتاه‌شده برای دور بعدی اکسیداسیون آماده است که با آسیل - کوآ دهیدروژناز آغاز می‌شود. در اکثر بافت‌ها، استیل کوآ توسط چرخه اسید تری کربوکسیلیک به مصرف رسیده و FADH₂ و NADH حاصل دوباره توسط مسیر فسفریلاسیون اکسیداتیو اکسیده و تولید ATP می‌کنند.

هر کدام از چهار واکنش نشان داده‌شده در شکل ۲۱-۱۷ توسط آنزیم‌های مختلفی کاتالیز می‌گردند که برای سوسترهای دارای طول‌های مختلف ویژگی دارند. برای مثال، حداقل چهار آنزیم اولین مرحله دهیدروژناسیون را کاتالیز می‌کنند. اینها شامل آسیل - کوآ دهیدروژنازهای زنجیر - بسیار بلند، زنجیر - بلند، زنجیر - متوسط و زنجیر - کوتاه (به ترتیب VLCAD، LCAD، MCAD و SCAD) می‌باشند. VLCAD که آسیل کوآهای زنجیر مستقیم با ۱۲ تا ۲۴ کربن را اکسیده می‌کند، به دلیل ارتباط با غشاء، از سایر اعضای این خانواده متفاوت است. MCAD ویژگی طول زنجیر وسیعی دارد، ولی بر روی سوسترهای ۶ و ۸ کربنه فعالیت بیشتری دارد، در حالی که ترتیب ارجحیت SCAD به صورت ۴ کربنه < ۶ کربنه < ۸ کربنه می‌باشد. LCAD در شروع اکسیداسیون اسیدهای چرب زنجیر - شاخه‌دار، برای مثال ۲ - متیل پالمیتیل کوآ، نقش دارد.

یکی از خصوصیات بی‌همتای اکسیداسیون اسیدهای چرب زنجیر - بلند این است که مراحل انویل - کوآ هیدراتاز، ۳ - هیدروکسی آسیل - کوآ دهیدروژناز و β - کتوتیولاز همگی توسط یک کمپلکس متصل به غشاء سه آنزیم، تحت عنوان پروتئین سه‌کاره^۱، کاتالیز می‌شوند. این کمپلکس متفاوت از آنزیم‌هایی است که اکسیداسیون آسیل - کوآهای زنجیر متوسط و کوتاه را کاتالیز می‌کنند که همگی پروتئین‌های محلول موجود در



شکل ۲۱-۱۷ مسیر β - اکسیداسیون اسیدهای چرب.

1. Trifunctional protein



نقص‌های ژنتیکی در آسیل‌کوآ دهیدروژناز

کمبود آسیل‌کوآ دهیدروژنازها گروه جدیدی از ناهنجاری‌های ارثی جدیداً کشف‌شده را نشان می‌دهد که اولین واکنش را در β -اکسیداسیون اسیدهای چرب تحت تأثیر قرار می‌دهند. مبتلایان به جهش‌هایی شرح داده شده‌اند که بر روی آنزیم‌هایی با ویژگی برای طول زنجیر مختلف اثر می‌گذارند. اینها شامل دهیدروژناز آسیل‌کوآ با زنجیر بسیار بلند (VLCAD)، دهیدروژناز آسیل‌کوآ با زنجیر بلند (LCAD)، دهیدروژناز آسیل‌کوآ با زنجیر متوسط (MCAD)، و دهیدروژناز آسیل‌کوآ با زنجیر کوتاه (SCAD) می‌باشند. مبتلایان به این جهش‌های اتوزومی مغلوب، خصوصیات بالینی یکسان مشترک زیادی دارند. بهترین مورد شناخته‌شده، کمبود MCAD می‌باشد که از سال ۱۹۸۲ که برای اولین بار مورد شناسایی قرار گرفت، در بین شایع‌ترین موارد کل خطاهای ذاتی متابولیسم قرار دارد.

کمبود MCAD ظرف دو سال ابتدایی زندگی نمایان می‌شود. علائم شاخص که بعد از حداقل ۱۲ ساعت ناشتایی دیده می‌شوند، شامل استفراغ، تاراری، و اغلب اغماء همراه با هیپوگلیسمی هیپوکتوتیک و اسیدوری دی-کربوکسیلیک، می‌باشند. عدم وجود کتوز به دلیل توقف اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد می‌باشد که گلوکونئوژنز را نیز کاهش می‌دهد. این توقف همراه با اختلال در اکسیداسیون اسیدهای چرب در داخل عضله،

مصرف گلوکز را افزایش داده و سبب هیپوگلیسمی شدید می‌شود. تجمع آسیل‌کوآهای زنجیر-متوسط در بافت‌ها، آنها را مجبور به انجام متابولیسم از طریق مسیرهای دیگر، شامل ω -اکسیداسیون و ترانس‌استریفیکاسیون به گلیسین یا کارنی‌تین می‌کند. دفع ادراری مازاد محصولات واکنش (اسیدهای دی‌کربوکسیلیک زنجیر-متوسط همراه با استرهای زنجیر-متوسط گلیسین و کارنی‌تین) نشانه‌های تشخیصی این ناهنجاری را فراهم می‌کنند. بسیاری از موارد با دقت کم تحت عنوان سندروم ری-مانند^۱ یا سندروم مرگ ناگهانی طفل^۲ تشخیص داده می‌شدند، در حالی که واقعاً حاصل کمبود MCAD بودند.

مبتلایان به این ناهنجاری با اجتناب از ناشتایی طولانی و مصرف غذای با کربوهیدرات بالا درمان می‌شوند. افزودن کارنی‌تین به رژیم غذایی سبب پرشدن مخزن کارنی‌تینی می‌شود که به صورت آسیل‌کارنی‌تین از طریق ادرار دفع شده است، این موضوع با این واقعیت سازگار است که کاربردهای متابولیکی کمبود MCAD تنها زمانی مشاهده می‌شوند که بافت‌ها وابستگی زیادی به اسیدهای چرب به عنوان منبع انرژی پیدا می‌کنند.

1. Reye-like syndrome

2. Sudden infant death syndrome

ماتریکس میتوکندری هستند. نقص‌های مربوط به آسیل-کوآ دهیدروژناز در ارتباط بالینی ۱۷-۵ شرح داده شده‌اند.

راندمان انرژی حاصل از β -اکسیداسیون اسیدهای چرب

هر دور β -اکسیداسیون همراه با تولید یک ملکول استیل‌کوآ، یک ملکول $FADH_2$ و یک ملکول NADH است. طی اکسیداسیون پالمیتیل‌کوآ، هفت شکست در پیوندهای کربن-کربن رخ می‌دهد و در آخرین شکست دو ملکول استیل‌کوآ تولید می‌شود. لذا β -اکسیداسیون پالمیتات همراه با تولید هشت ملکول استیل‌کوآ، هفت ملکول $FADH_2$ و هفت ملکول NADH می‌باشد. براساس برآوردهای جاری میزان تولید ATP در هنگام قفسریلاسیون اکسیداتیو (ص ۷۷۷)، وقتی $FADH_2$ و NADH توسط زنجیر انتقال الکترون اکسیده می‌شوند، به ترتیب تولید ۱/۵ و ۲/۵ ملکول ATP می‌شود. بنابراین، اکسیداسیون هفت ملکول NADH و هفت ملکول $FADH_2$ همراه با تولید ۲۸ ملکول ATP می‌باشد. اکسیداسیون هر ملکول استیل‌کوآ در چرخه اسید سیتریک همراه با تولید ۱۰ ملکول ATP می‌باشد (ص ۷۵۱)، لذا هشت قطعه ۲ کربنه حاصل از پالمیتات سبب

تولید ۸۰ ملکول ATP، و در مجموع ۱۰۸ ملکول ATP، می‌گردد. هرچند، دو اکی‌والان (معادل) ATP برای فعال‌سازی پالمیتات به پالمیتیل کوآ به مصرف می‌رسد (یک ملکول ATP به AMP و PPI تجزیه می‌شود). بنابراین، هر ملکول اسید پالمیتیک با اکسیداسیون کامل تولید ۱۰۶ ملکول ATP می‌کند. اهمیت اسیدهای چرب در تأمین انرژی مورد نیاز متابولیسم انسان در صفحه ۱۱۳۱ مورد بحث قرار خواهد گرفت.

مقایسه سنتز اسیدهای چرب با اکسیداسیون آنها

مسیرهای سنتز و اکسیداسیون اسیدهای چرب مشابه هستند. هرچند، همانند بسیاری از مسیرهای کاتابولیک و آنابولیک جفت‌شده، سنتز و اکسیداسیون اسیدهای چرب عکس یکدیگر نیستند. تفاوت‌های مهم بین این دو مسیر در جدول ۴-۱۷ آورده شده‌اند. اینها شامل موقعیت‌های سلولی متفاوت، کوفاکتورهای متفاوت (NADPH در سنتز و FAD و NAD^+ در اکسیداسیون)، و استفاده از ATP برای مساعدنمودن تولید مالونیل کوآ جهت سنتز اسیدهای چرب می‌باشند. این تفاوت‌ها این امکان را فراهم می‌سازد تا این مسیرها در جهت رو به جلو پیشرفت کنند، زیرا ΔG هر دو مسیر کمتر از صفر می‌باشد. این تفاوت‌ها همچنین امکان تنظیم مستقل را فراهم می‌سازند که خود مانع چرخه بیهوده می‌شود.

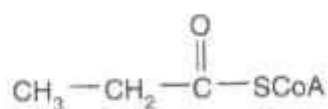
β -اکسیداسیون برخی اسیدهای چرب نیاز به مراحل دیگری دارد
مسیر β -اکسیداسیون اسیدهای چرب اشباع دارای تعداد کربن زوج را به استیل کوآ اکسیده می‌کند. هر چند، اسیدهای چرب دیگری در رژیم غذایی وجود دارند، نظیر انواع دارای پیوند دوگانه سیس، زنجیرهای شاخه‌دار و تعداد اتم کربن فرد، که برای اکسیداسیون کامل نیازمند مراحل دیگری می‌باشند. این مراحل اجازه می‌دهد تا این اسیدهای چرب به عنوان سوخت مورد استفاده قرار گرفته و تجمع پیدا نکنند. واکنش‌های دیگری برای α - و ω -اکسیداسیون

جدول ۴-۱۷ • مقایسه مسیرهای بیوسنتز و β -اکسیداسیون پالمیتات

پارامتر	بیوسنتز	β -اکسیداسیون
موقعیت تحت سلولی	اساساً سیتوزولی	اساساً میتوکندریایی
حامل آسیل حاوی فسفوبانتئین	پروتئین حامل آسیل	کوآنزیم آ
قطعه کربنی کوچک اضافه یا برداشته شده	کربن‌های ۱ و ۲ مالونیل کوآ بعد از شروع ابتدایی	استیل کوآ
کوآنزیم اکسیداسیون - احیاء	NADPH	FAD در هنگام دهیدروژناسیون زنجیر اشباع NAD^+ در هنگام دهیدروژناسیون اسید هیدروکسی
کونفیکوراسیون شیمی فضایی ترکیبات واسطه	β -D - هیدروکسی	β -L - هیدروکسی
معادل‌های انرژی تولیدی یا مصرفی در تبدیل متقابل پالمیتات و استیل کوآ	$7 \text{ ATP} + 14 \text{ NADPH} = 49 \text{ ATP equiv}$	$7 \text{ FADH}_2 + 7 \text{ NADH} - 2 \text{ ATP} = 26 \text{ ATP equiv}$

اسیدهای چرب وجود دارد. α -اکسیداسیون در کربن ۲ رخ می‌دهد که برخلاف اکسیداسیون کربن ۳ در β -اکسیداسیون است؛ این در حالی است که ω -اکسیداسیون در انتهای متیلی ملکول اسید چرب رخ می‌دهد.

اکسیداسیون اسیدهای چرب با تعداد کربن فرد همراه با تولید پروپیونیل کوآ می‌باشد



شکل ۲۲-۱۷ پروپیونیل کوآ.

اکسیداسیون اسیدهای چرب با تعداد اتم کربن فرد در مسیر β -اکسیداسیون انجام می‌شود. محصولات حاصل از آخرین مرحله شکست توسط تیولاز شامل استیل کوآ و پروپیونیل کوآ می‌باشند (شکل ۲۲-۱۷). پروپیونیل کوآ که در هنگام کاتابولیسم ایزولوسین، والین و متیونین نیز تولید می‌شود، با کربوکسیلاسیون به متیل مالونیل کوآ و نهایتاً به سوکسینیل کوآ تبدیل می‌گردد (ص ۱۰۴۴).

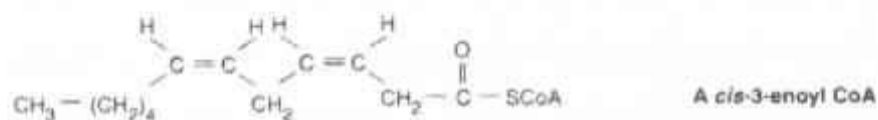
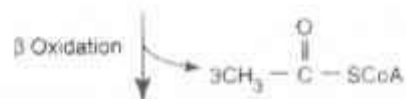
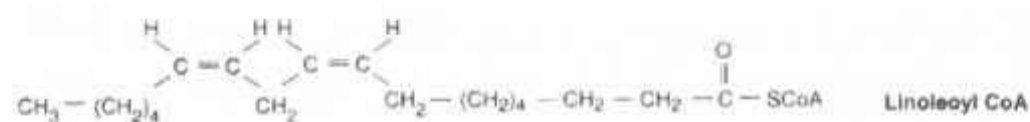
اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع نیاز به آنزیم‌های دیگری دارد

اسیدهای چرب غیراشباع از β -اکسیداسیون استفاده می‌کنند، ولی واکنش‌های اضافی برای عمل بر روی پیوندهای دوگانه سپس مورد نیاز می‌باشد. متابولیسم با چندین دور β -اکسیداسیون آغاز می‌شود که همراه با تولید ترکیبات واسط دارای پیوندهای دوگانه سپس در نزدیکی کربن کربوکسیل می‌باشند. پیوندهای دوگانه‌ای که بر روی اتم‌های کربن فرد و زوج ظاهر می‌شوند، نیاز به راهکارهای متفاوتی دارند. اکسیداسیون لینولیل کوآ (۱۸:۲) (شکل ۲۳-۱۷) این فرایند را شرح می‌دهد. با β -اکسیداسیون تولید یک ترکیب واسط انویل کوآ با یک پیوند دوگانه سپس بین کربن‌های ۳ و ۴، به جای یک ترکیب واسط با پیوند دوگانه ترانس در موقعیت بین کربن‌های ۲ و ۳ می‌شود که نیاز به انویل-کوآ هیدراتاز دارد. انویل-کوآ ایزومراز این سپس Δ^3 را به یک ترانس- Δ^2 -انویل کوآ تبدیل می‌کند که بعداً می‌تواند به طریق β -اکسیداسیون متابولیزه گردد.

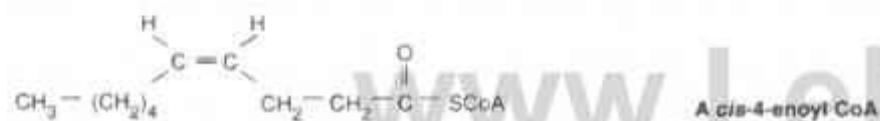
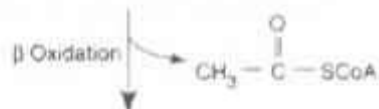
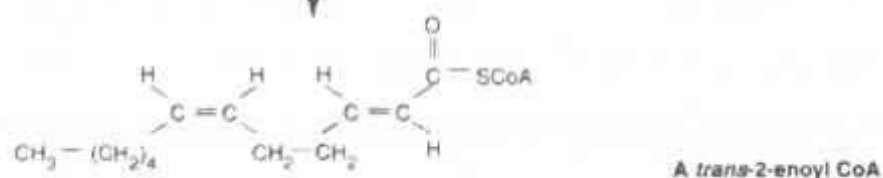
مشکل دوم زمانی به وجود می‌آید که پیوند دوگانه سپس ترکیب واسط آسیل کوآ بین کربن‌های ۴ و ۵ قرار داشته باشد. در این حالت، فعالیت آسیل-کوآ دهیدروژناز همراه با تولید یک ترانس-۲، سپس-۴-انویل کوآ می‌باشد. این ترکیب تحت تأثیر ۴،۲-دی-انویل-کوآ زدوکتاز قرار می‌گیرد که با استفاده از اکسی‌الان‌های احیاءکننده NADPH تولید یک ترانس-۳-انویل کوآ می‌کند. سپس انویل-کوآ ایزومراز تولید ترانس-۲-انویل کوآ می‌کند که سوسترایی برای β -اکسیداسیون است.

برخی اسیدهای چرب متحمل α -اکسیداسیون می‌شوند

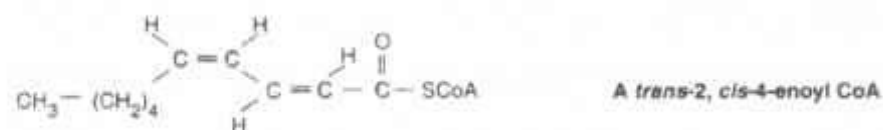
همان‌طور که قبلاً اشاره شد، مکانیسم‌های متعددی برای هیدروکسیلاسیون اسیدهای چرب وجود دارد. برخی اسیدهای چرب زنجیر-بلند برای سنتز اسفنگولیپیدها هیدروکسیله می‌شوند و اسیدهای چرب زنجیر-کوتاه دیگر بر روی کربن α جهت شروع اکسیداسیون،



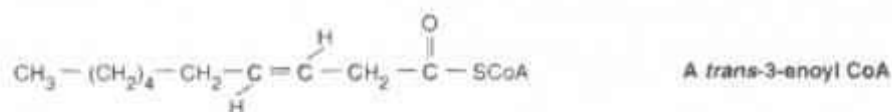
enoyl-CoA isomerase



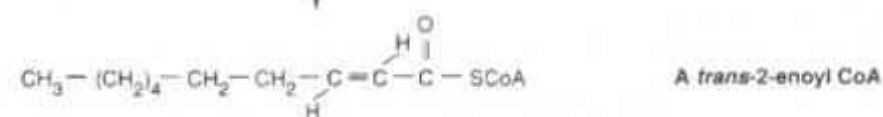
acyl-CoA dehydrogenase



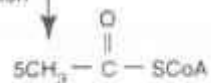
2,4-dienoyl-CoA reductase

$$\downarrow \quad \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{NADP}^+$$


enoyl-CoA isomerase

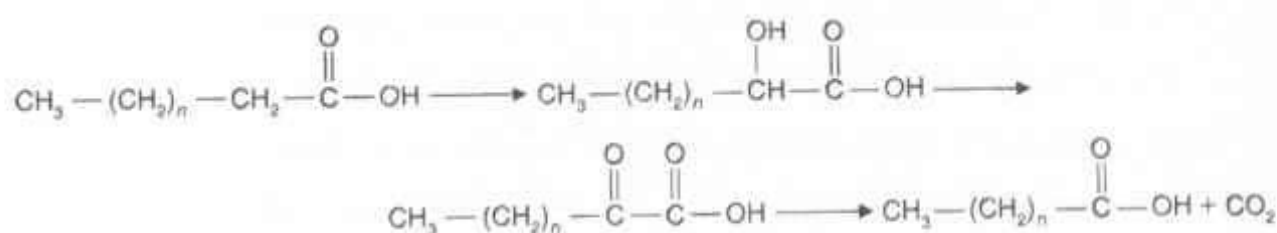


β Oxidation



شکل ۲۳-۱۷ اکسیداسیون لینولیل کوآ.

هیدروکسیله می‌گردند. این توالی واکنش‌ها به صورت زیر است:



برخی از این هیدروکسیلاسیون‌ها در شبکه آندوپلاسمی و میتوکندری‌ها و با همکاری منواکسیژنازها (خانواده p450) انجام می‌شوند که نیاز به O_2 ، NADH یا NADPH دارند. α -هیدروکسیلاسیون اسیدهای چرب در پراکسی‌زوم‌ها نیز انجام می‌شود. این واکنش به‌خصوص برای اسیدهای چرب زنجیر-شاخه‌دار مهم است (ارتباط بالینی ۶-۱۷). یک اسید چرب زنجیر-شاخه‌دار، نظیر فیتانیل کوآ که از کلروفیل مواد غذایی مشتق می‌شود، تحت اثر یک هیدروکسیلاز در واکنشی که نیازمند α -کتوگلوٲارات، Fe^{2+} و آسکوربات است، تولید ۲-هیدروکسی فیتانیل کوآ و فرمیل کوآ می‌کند. ترکیب اخیر از طریق اسید فرمیک به CO_2 اکسیده می‌شود. سپس ۲-هیدروکسی فیتانیل کوآ به اسید پریستانیک متابولیزه می‌گردد که خود متحمل β -اکسیداسیون می‌شود.

www.Lehninger.ir

(۱) - اکسیداسیون منجر به تولید اسیدهای دی‌کربوکسیلیک می‌شود

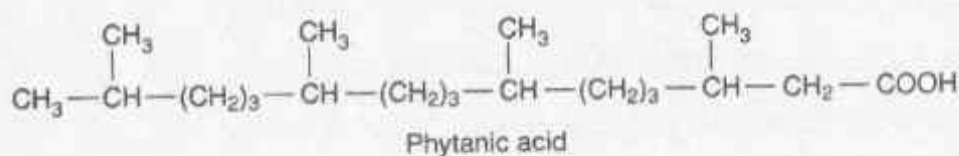
(۲) - اکسیداسیون مسیر جزئی دیگری برای اکسیداسیون اسیدهای چرب است که در شبکه آندوپلاسمی بسیاری از بافت‌ها انجام می‌شود. در این مسیر، هیدروکسیلاسیون بر روی

ارتباط بالینی ۶-۱۷

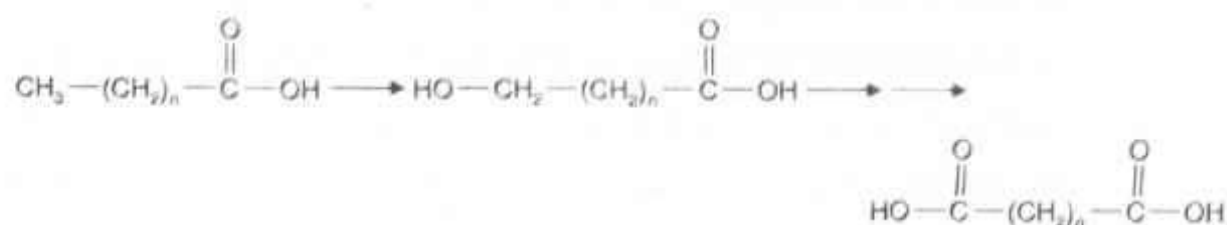
بیماری رفسوم (OMIM۲۶۶۵۰۰)

حاصل می‌تواند به‌طور کامل با β -اکسیداسیون تجزیه شده و تولید سه ملکول پروپینیل کوآ، سه ملکول استیل کوآ و یک ملکول ایزوبوتیریل کوآ کند. مبتلایان به بیماری ژنتیکی نادری تحت عنوان بیماری رفسوم، کمبود آنزیم پراکسی‌زومی α -هیدروکسیله‌کننده وجود دارد که سبب تجمع مقادیر زیادی اسید فیتانیک در بافت‌ها و سرم می‌شود. نتیجه مشکلات عصبی جدی نظیر زتینیت پیگمنتوزا، نوروپاتی محیطی، آتاکسی مخچه‌ای و کری عصبی می‌باشد. محدودیت غذایی محصولات لبنی و گوشت حاصل از نشخوار-کنندگان منجر به کاهش اسید فیتانیک خون و بهبود علائم عصبی می‌شود.

با وجود اینکه α -اکسیداسیون اسیدهای چرب از نظر کل انرژی تولیدی چندان مهم نیست، ولی در متابولیسم اسیدهای چرب شاخه‌دار موجود در رژیم غذایی حائز اهمیت می‌باشد. یکی از مثال‌های مهم این نوع اسیدهای چرب، اسید فیتانیک است که محصول متابولیسم فیتول به عنوان یکی از اجزاء کلروفیل می‌باشد. اسید فیتانیک یک جزء قابل توجه شیر و چربی‌های حیوانی است. به دلیل وجود گروه ۳-متیل، اسید فیتانیک نمی‌تواند با β -اکسیداسیون اکسیده شود. متابولیسم این ترکیب با α -هیدروکسیلاسیون و به دنبال آن دهیدروژناسیون و دکربوکسیلاسیون صورت می‌پذیرد. ملکول



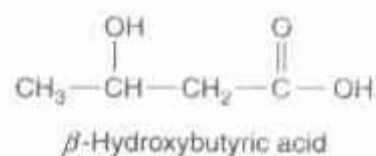
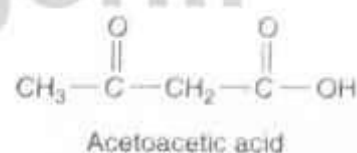
کربن متیل در انتهای مخالف مذکور نسبت به گروه کربوکسیل و یا بر روی کربن مجاور انتهای متیلی انجام می‌شود. این هیدروکسیلاسیون یا استفاده از یک منواکسیژناز صورت می‌پذیرد که نیاز به O_2 و NADPH دارد. اسیدهای چرب هیدروکسیله می‌توانند در داخل سیتوزول، از طریق فعالیت متوالی الکل و آلدهید دهیدروژنازهای سیتوزولی، بیشتر اکسیده شوند. اسیدهای چرب زنجیر-متوسط، سوسترهای اصلی این مسیر هستند. واکنش‌های کلی عبارتند از:



این اسیدهای دی‌کربوکسیلیک با هر کدام از گروه‌های کربوکسیل خود تولید استر کوآ نموده و سپس متحمل β -اکسیداسیون در جهت تولید اسیدهای دی‌کربوکسیلیک کوتاه‌تر نظیر اسیدهای آدیپیک (۶ کربنه) و سوکسینیک (۴ کربنه) می‌گردند. این فرایند همچنین به شکل قابل توجهی در داخل میتوکندری‌ها انجام می‌شود.

اجسام کتنونی از استیل کوآ تولید می‌شوند

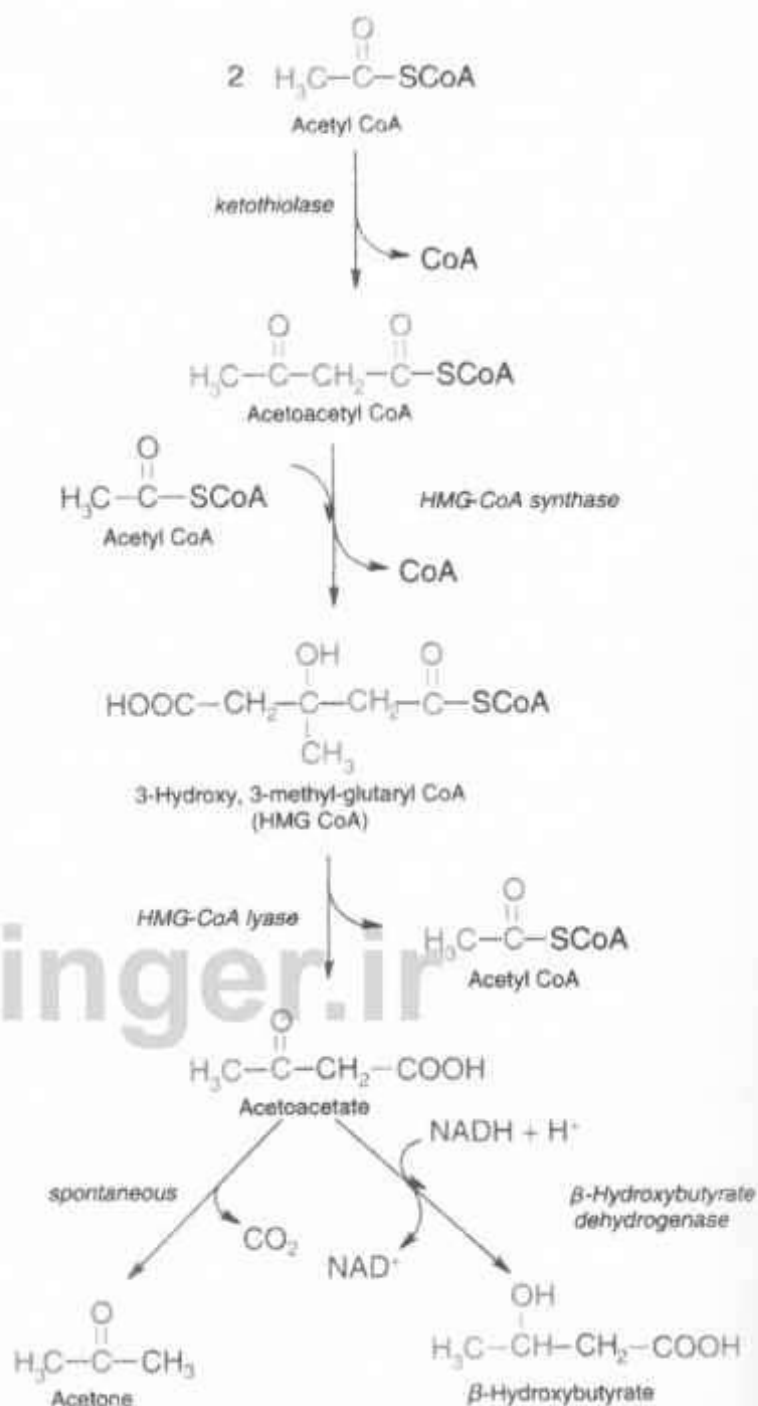
اجسام کتنونی محصولات محلول در آب اکسیداسیون لیپیدها هستند که در میتوکندری سلول‌های کبدی و کلیوی در هنگام ناشتایی طولانی تولید می‌شوند. اجسام کتنونی، شامل استواسات و محصول احیاء شده آن یعنی اسید β -هیدروکسی‌بوتیریک، از استیل کوآ ساخته می‌شوند که حاصل کاتابولیسم اسیدهای چرب و اسیدهای آمینه است (شکل ۲۴-۱۷). اجسام کتنونی نقش مهمی در تطابق طی ناشتای طولانی دارند؛ این اجسام می‌توانند با غلظت بالا (بیش از ۳ mM) وجود داشته باشند و یک منبع انرژی مهم برای بسیاری از بافت‌ها هستند (ارتباط بالینی ۳-۱۷ را ببینید).



شکل ۲۴-۱۷ ساختمان اجسام کتنونی.

HMG CoA یک ترکیب واسطه در سنتز استواسات از استیل کوآ است

اجسام کتنونی در کبد (و به میزان کمتر در قسمت قشری کلیه در هنگام ناشتایی طولانی) تولید می‌شوند. این سنتز در ماتریکس میتوکندری رخ داده و با ترکیب دو ملکول استیل کوآ در جهت تولید استواسیل کوآ آغاز می‌گردد که عکس مرحله نهایی β -اکسیداسیون می‌باشد (شکل ۲۵-۱۷). آنزیم درگیر، یعنی β -کتوتیولاز، ایزوزیمی از آنزیمی است که در β -اکسیداسیون فعالیت دارد. HMG-CoA سنتاز ترکیب استواسیل کوآ با ملکول دیگر استیل کوآ در جهت تولید β -هیدروکسی β -متیل گلوئاریل کوآ (HMG CoA) را کاتالیز می‌کند. سپس HMG CoA نیاز سبب تجزیه HMG CoA به اسید استواساتیک و استیل کوآ می‌شود.



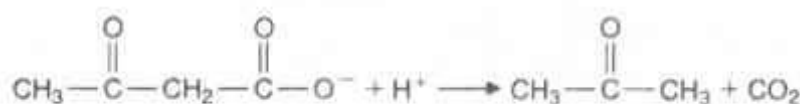
شکل ۲۵-۱۷ اجسام کتون‌ی از استیل کوآ در میتوکندری سلول کبدی سنتز می‌شوند.

استواسات تولید β -D - هیدروکسی بوتیرات و استن می‌کند

مقداری از استواسات در داخل میتوکندری توسط β - هیدروکسی بوتیرات دهیدروژناز به β - هیدروکسی بوتیرات احیاء می‌شود. توجه داشته باشید که محصول β - هیدروکسی بوتیرات دهیدروژناز ترکیب β -D - هیدروکسی بوتیرات است، در حالی که در هنگام β - اکسید-اسیون ترکیب β - هیدروکسی بوتیریل کوآ تولیدی از نوع ایزومر L می‌باشد. میزان انجام این واکنش بستگی به نسبت میتوکندریایی $\text{NAD}^+ / \text{NADH}$ دارد. از آنجایی که β - هیدروکسی بوتیرات دهیدروژناز فعالیت بالایی در کبد دارد، غلظت سوپستراها و محصولات آن نزدیک به تعادل حفظ می‌شود. لذا نسبت β - هیدروکسی بوتیرات به استواسات در خون انعکاسی از نسبت $\text{NAD}^+ / \text{NADH}$ در میتوکندری سلول‌های کبدی است. در هنگام ناشتایی، به

دلیل تولید NADH توسط β اکسیداسیون، این میزان نسبتاً بالا است و به همین دلیل تولید β - هیدروکسی بوتیرات مساعدت می‌گردد؛ در فرد دارای ناشتای شبانه، نسبت β - هیدروکسی بوتیرات به استواسات تقریباً ۳ به ۱ است. β - هیدروکسی بوتیرات از کبد و کلیه آزاد شده تا سایر بافت‌ها از آنها استفاده کنند. β - هیدروکسی بوتیرات همچنین یکی - والان‌های احیاءکننده حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب را به خارج بافت تولیدکننده انتقال می‌دهند.

مقداری از استواسات متحمل دکربوکسیلاسیون خودبه‌خودی به استن می‌شود:



تولید استن در شرایط طبیعی ناچیز است، ولی وقتی میزان استواسات بالا می‌باشد، حالتی که در کتواسیدوز دیابتی شدید رخ می‌دهد (ارتباط بالینی ۷-۱۷)، میزان استن می‌تواند آنقدر افزایش یابد که در هوای تنفسی قابل جستجو باشد.

HMG CoA همچنین یک ترکیب واسطه در سنتز کلسترول است (ص ۹۶۸). هرچند، HMG CoA مورد استفاده در سنتز اجسام کتون و کلسترول، در مخازن متابولیکی مختلفی وجود دارد. HMG CoA مورد استفاده در کتونوز در میتوکندری سلول کبدی (و کلیوی) توسط ایزوزیمی از HMG-CoA ردوکتاز بیان می‌شود که در ناشتایی طولانی به مقادیر زیاد بیان می‌شود. به علاوه، HMG-CoA لیازی که HMG CoA را به استواسات و استیل کوآ تجزیه می‌کند، تنها در میتوکندری سلول کبدی (و کلیوی) بیان می‌شود. برعکس، HMG CoA مربوط به سنتز کلسترول در سیتوزول بسیاری از بافت‌ها به مقادیر کم توسط یک ایزوزیم HMG CoA ردوکتاز سیتوزولی ساخته می‌شود.

مصرف اجسام کتونی توسط بافت‌های غیرکبدی نیاز به تشکیل استواسیل کوآ دارد

استواسات و β - هیدروکسی بوتیرات که توسط کبد تولید می‌شوند، سوخت‌های فوق‌العاده‌ای برای بسیاری از بافت‌های غیرکبدی، شامل عضله قلب، عضله اسکلتی و مغز، به‌خصوص وقتی گلوکز به مدت کوتاهی تأمین (ناشتایی طولانی) و یا به‌شکل ناکارآمدی مصرف می‌شود (کمبود انسولین)، می‌باشند. تحت این شرایط، این بافت‌ها اسیدهای چرب آزادی را اکسیده می‌کنند که غلظت آنها با کاهش انسولین افزایش می‌یابد. در هنگام ناشتایی طولانی، اجسام کتونی جایگزین گلوکز به عنوان سوخت، به‌خصوص در مغز، شده که بعد از ۲ تا ۳ روز ناشتایی شروع به مصرف اجسام کتونی می‌کنند. این موضوع سبب کاهش نیاز به تولید گلوکز توسط گلوکونئوزنر طی یک حالت ناشتایی طولانی می‌شود، لذا مانع «اتلاف» پروتئین‌های عضلانی می‌گردد که اسیدهای آمینه مورد نیاز برای گلوکونئوزنر را فراهم می‌کنند (ص ۸۳۹).



اجسام کتونی به عنوان سوخت: رژیم غذایی آتکینز

شهرت حال حاضر رژیم‌های غذایی کم-کربوهیدرات برای کاهش وزن، اهمیت متابولیسم اجسام کتونی به عنوان سوخت در انسان را نشان می‌دهد. بهترین مورد این رژیم‌های غذایی توسط دکتر رابرت آتکینز در کتب خود تحت عنوان راه‌حل غذایی دکتر آتکینز^۱ به شهرت رسید که شش میلیون نسخه از آن فروخته شده است. رژیم غذایی آتکینز حاوی مقادیر بالای چربی و پروتئین و میزان کم (روزانه کمتر از ۲۰ گرم در فاز ابتدایی) کربوهیدرات می‌باشد که به دلیل میزان بالای چربی، مورد بحث مؤسسات پزشکی متعددی بوده است. افرادی که این رژیم غذایی را دارند، اغلب میزان قابل توجهی وزن از دست می‌دهند. مطالعات بالینی کنترل‌شده نشان داده‌اند افراد چاق با رژیم غذایی پر-چربی/کم-کربوهیدرات، در مقایسه با رژیم غذایی هم کالری ولی با میزان بالاتر کربوهیدرات، کاهش وزن بیشتری را نشان می‌دهند و براساس عقیده نویسنده، افراد تحت رژیم شمارش کالری و اندازه‌گیری نسبت‌ها را متوقف می‌کنند. به شکل تعجب‌آوری، کاهش برجسته‌ای در میزان تری‌آسیل‌گلیسرول خون افرادی ذکر شده است که رژیم غذایی پر-چربی/کم-کربوهیدرات داشتند. به عنوان نمونه، یک کارآزمایی ۲ ساله برای مقایسه رژیم غذایی پر-چربی/کم-کربوهیدرات (یک رژیم غذایی نوع-آتکینز) با رژیم غذایی کم-چربی/پر-کربوهیدرات (یک رژیم غذایی نوع-مدیترانه‌ای) بر روی ۳۲۲ نفر با BMI متوسط ۳۱ انجام شد. افرادی که رژیم غذایی پر-چربی/کم-کربوهیدرات داشتند به طور متوسط ۱۰٫۴ پوند و افراد با رژیم غذایی کم-چربی/پر-کربوهیدرات ۶٫۴ پوند کاهش وزن را نشان دادند. به علاوه، ۲۰٪ کاهش نسبت کلسترول کل به HDL-کلسترول برای گروه پر-چربی و تنها ۱۲٪ کاهش در این نسبت برای افراد دارای رژیم پر-کربوهیدرات وجود داشت. صاحب‌نظران به این نتیجه رسیدند که رژیم غذایی پر-چربی/کم-کربوهیدرات برای مصرف طولانی-مدت انسان ایمن است و فوایدی متابولیکی را به همراه دارد؛ آنها توجه به این رژیم غذایی در برنامه‌های کاهش وزن بیماران چاق را مطرح نمودند.

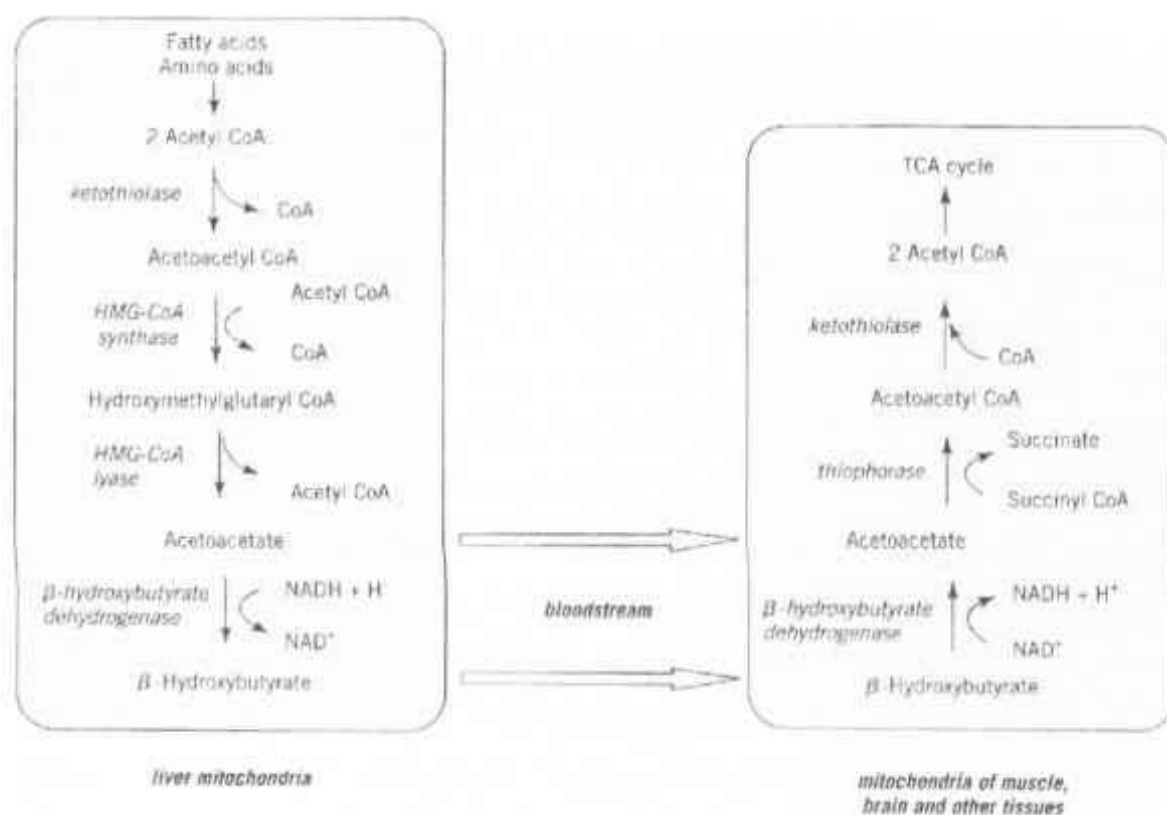
اساس عملکرد رژیم غذایی آتکینز به حرکت درآوردن اسیدهای چرب از بافت چربی و تبدیل آنها به اجسام کتونی (β -هیدروکسی‌بوتیرات، استواستات و استن) در کبد می‌باشد. آزمایش اجسام کتونی در ادرار، روش درخواستی برای تعیین وضعیت متابولیکی در زمان داشتن این رژیم غذایی می‌باشد، زیرا حتی مقادیر کم کربوهیدرات غذایی سبب کاهش سنتز

اجسام کتونی می‌شود که عمدتاً به دلیل مهار لیپولیز در بافت چربی است. با افزایش میزان اجسام کتونی در خون، مقداری از آن از طریق ادرار و بخشی نیز از طریق تنفس دفع می‌شود. آیا این می‌تواند علت کاهش وزن بیشتر ذکرشده برای افراد دارای رژیم غذایی آتکینزی باشد؟ برای مقایسه، بعد از ۷ روز ناشتایی، میزان دفع ادراری استواستات و β -هیدروکسی-بوتیرات در انسان حدود ۱۱۰ mmol در روز می‌باشد؛ میزان دفع در ابتدای گرسنگی کمتر (روزانه ۶۰ mmol بعد از دو روز ناشتایی) می‌باشد. این دفع می‌تواند در تعادل کالری منفی و کاهش وزن مشخص رژیم غذایی آتکینز نقش داشته باشد، گرچه میزان ازدست‌رفتن انرژی از kcal ۱۰۰ در روز تجاوز نمی‌کند. با این وجود احتمال زیادی وجود دارد که محتوای چربی بالای رژیم غذایی آتکینزی سبب کاهش اشتها و بنابراین خوردن غذا شود. به علاوه، در غیاب کربوهیدرات، این رژیم غذایی یکنواخت است و اجابت آن مشکل اصلی می‌باشد.

به طور کلی، کتوز زمانی به وجود می‌آید که اکسیداسیون گلوکز کاهش یافته و کاتابولیسم چربی تسریع شود. دو نوع کتوز وجود دارد: کتوز طبیعی ناشتایی و هیپرکتونمی پاتولوژیک کنواسیدوز دیابتی. هیچ سوخت دیگری نمی‌تواند در خون انسان چنین تغییرات برجسته‌ای را همانند اجسام کتونی داشته باشد و همچنان با ادامه حیات سازگار باشد. بعد از یک ناشتای شبانه، غلظت اجسام کتونی تقریباً ۰٫۵ mM می‌باشد، ولی این میزان می‌تواند بعد از ۲ روز گرسنگی به ۲ mM و بعد از ۴۰ روز به ۷ mM افزایش یابد که معادل یک تغییر ۱۴۰ برابر می‌باشد. در یک مطالعه بدوی، اوون^۲ و همکارانش نشان دادند که طی گرسنگی طولانی استواستات و β -هیدروکسی‌بوتیرات جایگزین گلوکز به عنوان سوخت اصلی مغز می‌شود. این موضوع سبب کاهش نیاز به سنتز گلوکز از اسیدهای آمینه حاصل از پروتئین‌های عضلانی و کبدی می‌شود. عضله حریصانه اجسام کتونی را در ابتدای گرسنگی مصرف می‌کند، ولی با پیشرفت گرسنگی به اکسیداسیون اسیدهای چرب سوئیچ می‌کند؛ بدین ترتیب اجسام کتونی برای متابولیسم توسط مغز باقی می‌مانند. لذا اجسام کتونی سوخت طبیعی برای انواع مختلفی از بافت‌ها و قسمتی از الگوی پیچیده متابولیسم سوخت می‌باشند که در هنگام ناشتایی انسان رخ می‌دهد.

1. Dr. Atkins' Diet Resolution

2. Owen



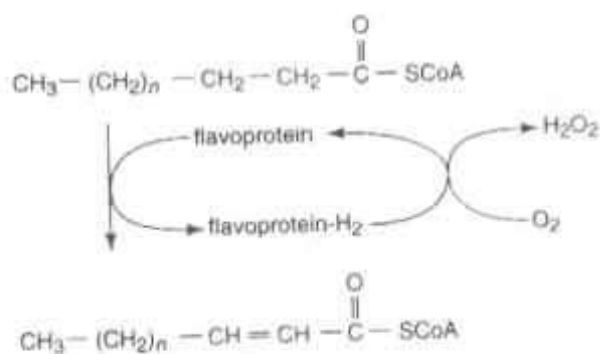
شکل ۲۶-۱۷ سنتز و مصرف اجسام کتون.

استوئات و β -هیدروکسی بوتیرات همچنین به عنوان پیش سازهایی برای سنتز لیپیدهای مغز در طی دوره نوزادی عمل می کنند.

اجسام کتونی در میتوکندری بافت های غیرکبدی متابولیزه می شوند. β -هیدروکسی بوتیرات دهیدروژناز طی یک واکنش اکسیداسیون وابسته به NAD در ماتریکس میتوکندری، سبب تبدیل β -هیدروکسی بوتیرات به استوئات می گردد. سپس استوئات توسط استوئات: سوکسینیل-کوآ ترانسفراز (تیوفوراز) که در بافت های مصرف کننده اجسام کتونی و نه در کبد وجود دارد، به مشتق کوآ تبدیل می شود. سوکسینیل کوآ به عنوان منبع کوآ عمل می کند. این واکنش در شکل ۲۶-۱۷ نشان داده شده است. β -کتوتیولاز استو-استیل کوآ را به دو ملکول استیل کوآ تبدیل می کند که برای تولید انرژی وارد چرخه اسید تری کربوکسیلیک می گردند.

به طور خلاصه، مسیرهای سنتز و مصرف اجسام کتونی مراحل مشترک متعددی دارند. هرچند، واکنش هایی نیز وجود دارند که برای هر کدام از این مسیرها بی همتا هستند. آنزیم های کلیدی سنتز اجسام کتونی، شامل HMG-CoA سنتاز و HMG-CoA لیاز، در کبد (و قسمت قشری کلیه)، و نه در بافت های دیگر، بیان می شوند. آنزیم کلیدی مصرف اجسام کتونی، یعنی استواستیل-کوآ ترانسفراز در بسیاری از بافت ها، ولی نه در کبد، وجود دارد. این تفاوت ها تضمین می کنند که اجسام کتونی در کبد تولید و در سایر بافت ها مصرف شوند.

اکسیداسیون پراکسی زومی اسیدهای چرب فعالیت های متعددی دارد با وجود اینکه قسمت اعظم اکسیداسیون اسیدهای چرب در داخل میتوکندری ها انجام می شود، کسر قابل توجهی نیز در داخل پراکسی زوم های کبد، کلیه و سایر بافت ها به انجام



شکل ۱۷-۲۲ مرحله ابتدایی در اکسیداسیون پراکسی زومی اسیدهای چرب.

می‌رسد. پراکسی زوم‌ها گروهی از اندامک‌های درون سلولی هستند که خصوصیات مورفولوژیکی و شیمیایی متفاوتی دارند (ص ۲۹). پراکسی زوم‌های موجود در کبد حاوی آنزیم‌های مورد نیاز برای β -اکسیداسیون هستند. مسیر پراکسی زومی اکسیداسیون اسیدهای چرب پستانداران مشابه مسیر موجود در گلی اکسی زوم‌های گیاهی است، ولی سه تفاوت با β -اکسیداسیون میتوکندریایی دارد. اول، دهیدروژناسیون ابتدایی توسط یک سیستم اکسیداز انجام می‌شود که از O_2 استفاده کرده و تولید H_2O_2 می‌کند (شکل ۱۷-۲۲). این H_2O_2 توسط کاتالاز مصرف می‌شود. مراحل باقیمانده همانند سیستم β -اکسیداسیون میتوکندریایی است. دوم، آنزیم‌های پراکسی زومی و میتوکندریایی از نظر ویژگی خود متفاوت هستند؛ آنزیم‌های پراکسی زومی اسیدهای چرب دارای زنجیر بلندتر از هشت کربن را ترجیح می‌دهند. با وجود اینکه میتوکندری کبد موش صحرایی اکسیداسیون کامل ملکول‌های آسیل کوآ به استیل کوآ را انجام می‌دهند، β -اکسیداسیون در پراکسی زوم‌های کبدی به بعد از اکتانویل کوآ (۸ کربنه) ادامه نخواهد یافت. لذا پراکسی زوم‌ها اسیدهای چرب زنجیر بلند را تا نقطه‌ای کوتاه می‌کنند که بعد از آن β -اکسیداسیون بتواند در داخل میتوکندری تکمیل شود. جالب توجه است که تیاژولیدین دیون‌ها^۱، داروهای ضد دیابت که مقاومت محیطی نسبت به انسولین را کاهش می‌دهند و سبب کاهش میزان تری‌گلیسرید در بیماران می‌شوند، تعداد پراکسی زوم‌ها را به شکل برجسته‌ای زیاد می‌کنند.

سایر واکنش‌های پراکسی زومی شامل کوتاه‌سازی اسیدهای دی‌کربوکسیلیک، تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی و تولید لیپیدهای اتری می‌باشند. به دلیل این نقش‌های متابولیکی متنوع، تعجب‌آور نخواهد بود که عدم وجود مادرزادی پراکسی زوم‌های وظیفه‌دار، یک نقص ارثی تحت عنوان سندروم زل و گِر^۲، اثرات ویران‌کننده‌ای را به دنبال دارد (ارتباط بالینی ۱-۷ را ببینید).

۱۷-۷ • تنظیم متابولیسم اسیدهای چرب

تنظیم در حالت تغذیه نشده

متابولیسم لیپیدها در انسان از طریق مجموعه پیچیده‌ای از پیام‌های هورمونی، تحت کنترل وضعیت تغذیه‌ای افراد قرار دارد. بعد از صرف یک غذای حاوی لیپید، کربوهیدرات و پروتئین، لیپید غذایی به شکل تری‌آسیل گلیسرول در بافت چربی ذخیره می‌شود. به علاوه، کربوهیدرات و اسیدهای آمینه غذایی اضافی که بیش از نیاز برای سنتز پروتئین هستند، به اسیدهای چرب تبدیل و به صورت تری‌آسیل گلیسرول در بافت چربی ذخیره می‌گردند. برای سنتز اسیدهای چرب و تولید تری‌آسیل گلیسرول در بافت چربی نیاز به انسولین می‌باشد که هورمون آنابولیکی اصلی است. خلاصه‌ای در جداول ۱۷-۲ و ۱۷-۳ آورده شده است. انسولین در دو سطح

1. Thiazolidinediones

2. Zellweger syndrome

عمل می‌کند؛ این هورمون سبب القاء رونویسی ژن‌هایی می‌شود که کدکننده آنزیم‌های مهم مسیرهای سنتز و ذخیره‌سازی لیپید هستند (تنظیم طولانی‌مدت) و همچنین فرایندهایی نظیر برداشت گلوکز و هیدرولیز تری‌آسیل‌گلیسرول را کنترل می‌کنند (تنظیم کوتاه-مدت). انسولین سنتز اسیدهای چرب را با افزایش میزان آنزیم‌های کلیدی، شامل اسید چرب سنتاز، NADP-مالات دهیدروژناز (آنزیم مالیک)، و استیل-کوآ کربوکسیلاز، از طریق القاء رونویسی ژن‌های آنها، تحریک می‌کند. انسولین همچنین سنتز گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز و ۶-فسفوگلوکونات دهیدروژناز را تحریک می‌کند که دو آنزیم درگیر در بخش اکسیداتیو مسیر پنتوز فسفات هستند که بخشی از NADPH مورد نیاز سنتز اسیدهای چرب را فراهم می‌سازد. اثر کوتاه-مدت انسولین بر روی سنتز اسید چرب با فعال‌سازی یک فسفوپروتئین فسفاتاز به اجرا گذاشته می‌شود که فسفات را از استیل-کوآ کربوکسیلاز برداشت نموده و به‌موجب آن این آنزیم را فعال می‌سازد. افزایش جریان در مسیر گلیکولیز نیز در فراهم‌سازی استیل کوآ مورد نیاز برای سنتز اسیدهای چرب مهم می‌باشد.

در بافت چربی و در حالت تغذیه‌شده، انسولین برای برداشت گلوکز از طریق GLUT4 مورد نیاز است. متابولیسم گلوکز از طریق گلیکولیز همراه با فراهم‌سازی گلیسرول ۳-فسفات برای سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول می‌باشد. انسولین همچنین تجزیه تری‌آسیل‌گلیسرول را از طریق مهار لیپولیز، متوقف می‌سازد که نتیجه آن جلوگیری از چرخه بیهوده می‌باشد. همانند حالت موجود در کبد، انسولین اثرات کوتاه-مدت خود را از طریق فعال‌سازی فسفوپروتئین فسفاتازها به انجام می‌رساند. این فعال‌سازی همراه با کاهش فسفریلاسیون پروتئین‌های کلیدی نظیر لیپاز حساس به هورمون و پری‌لیپین می‌باشد که نتیجه آن کاهش تجزیه تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها است.

تنظیم در حالت ناشتا

ناشتایی به دلیل توقف ذخیره‌سازی لیپید و استفاده از تری‌آسیل‌گلیسرول، همراه با تغییرات برجسته‌ای در متابولیسم لیپیدها می‌باشد. با کاهش میزان گلوکز خون، کاهش موازی در غلظت انسولین موجود در گردش خون رخ می‌دهد. همچنین اپی‌نفرین و گلوکاگون افزایش می‌یابند که سبب افزایش میزان cAMP کبدی و فعال‌سازی پروتئین کیناز A می‌گردند. در بافت چربی، افزایش فسفریلاسیون لیپاز حساس به هورمون و پری‌لیپین، منجر به افزایش در تجزیه تری‌آسیل‌گلیسرول و آزادسازی اسیدهای چرب آزاد و گلیسرول از این بافت می‌شود (برای خلاصه این کنترل‌ها، جدول ۲-۱۷ را ببینید).

در کبد، این تغییرات هورمونی منجر به کاهش سنتز اسیدهای چرب، به دلیل کاهش میزان آنزیم‌های کلیدی، می‌شود (جدول ۳-۱۷ را ببینید). همچنین به دلیل فسفریلاسیون وابسته به cAMP فعالیت آنزیم محدودکننده-سرعت استیل-کوآ کربوکسیلاز مهار می‌شود. گلیکولیز نیز مهار می‌شود؛ نتیجه کاهش منبع استیل کوآ برای لیپوژنز می‌باشد. با تداوم ناشتایی، به دلیل افزایش میزان اکسیداسیون اسیدهای چرب و افزایش میزان

اسیدهای چرب موجود در خون، کبد شروع به تولید اجسام کتون می‌کند. طی ناشتایی طولانی، حدود نیمی از اسیدهای چرب ورودی به کبد، به اجسام کتون تبدیل و به داخل گردش خون آزاد می‌شوند تا به مصرف بافت‌هایی نظیر عضله، قلب، و (بعد از ۲ روز ناشتایی) مغز برسند و در نتیجه مصرف گلوکز کاهش یابد.

تنظیم اکسیداسیون اسیدهای چرب

سرعت اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری‌ها تحت کنترل ورود سوسترا به داخل این اندامک قرار دارد. آنزیم کلیدی کارنی تین پالمیتیل ترانسفراز I (CPT I) می‌باشد که آسیل کارنی تین را از آسیل کوآ سیتوزولی سنتز می‌کند (شکل ۲۰-۱۷ را ببینید). در کبد، استیل-کوآ کربوکسیلاز در حالت تغذیه شده فعال می‌گردد، زیرا میزان آنزیم افزایش می‌یابد، فسفریلاسیون وابسته به cAMP حلقوی پایین است، و آنزیم توسط سیترات فعال می‌شود. افزایش حاصل در غلظت مالونیل کوآ سبب تحریک سنتز اسیدهای چرب می‌شود، ولی اکسیداسیون اسیدهای چرب را از طریق مهار CPT I متوقف می‌سازد. این تنظیم مانع ایجاد یک چرخه بیهوده می‌شود. برعکس، در حالت ناشتایی، به دلیل کاهش فعالیت استیل-کوآ کربوکسیلاز، فسفریلاسیون آن و همچنین میزان پایین سیترات، فعالیت این آنزیم در کبد پایین می‌باشد. لذا در این شرایط به دلیل میزان پایین مالونیل کوآ، CPT I فعال بوده و اکسیداسیون اسیدهای چرب با سرعت بالا انجام می‌شود.

با وجود اینکه عضله بافتی برای سنتز اسیدهای چرب نیست، اکسیداسیون اسیدهای چرب در عضلات نیز توسط مالونیل کوآ تنظیم می‌شود. عضله حاوی ایزوآنزیمی از استیل-کوآ کربوکسیلاز است که تنها مالونیل کوآ را برای تنظیم CPT I تولید می‌کند. این آنزیم توسط سیترات تحریک و با فسفریلاسیون مهار می‌شود. فسفریلاسیون این آنزیم توسط پروتئین کیناز A و کیناز وابسته به AMP انجام می‌شود. فسفریلاسیون اول امکان تنظیم اکسیداسیون اسیدهای چرب توسط رژیم غذایی را فراهم می‌سازد. در حالت تغذیه شده، غلظت بالای انسولین منجر به کاهش میزان فسفریلاسیون می‌شود. استیل-کوآ کربوکسیلاز تولید مالونیل کوآ می‌کند که با مهار CPT I سبب توقف اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود. برعکس، در حالت ناشتایی، غلظت بالای cAMP سبب تحریک فسفریلاسیون استیل-کوآ کربوکسیلاز می‌شود که نتیجه مهار آن می‌باشد. در نتیجه، CPT I سبب تسهیل در ورود اسید چرب به داخل میتوکندری برای اکسیداسیون می‌شود. این تنظیم همراه با تسریع در اکسیداسیون اسیدهای چرب در حالت ناشتا و مهار آن در حالت تغذیه شده می‌باشد. کیناز دوم که توسط AMP تنظیم می‌شود، میزان اکسیداسیون اسیدهای چرب را با وضعیت انرژی عضله مرتبط می‌سازد. در عضله در حال استراحت، مقادیر AMP پایین است. در نتیجه، پروتئین کیناز وابسته به AMP غیرفعال و استیل-کوآ کربوکسیلاز فعال بوده و مالونیل کوآ حاصل مانع فعالیت CPT I و اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود.

در عضله در حال فعالیت، میزان بالای AMP این پروتئین کیناز را فعال می‌کند. سپس این کیناز با مهار استیل کوآ کربوکسیلاز، میزان مالونیل کوآ را کاهش داده و سبب فعال‌سازی CPT1 و اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌گردد. این تنظیم امکان تحریک سرعت اکسیداسیون اسیدهای چرب توسط فعالیت عضلانی را از طریق افزایش تولید AMP فراهم می‌سازد.

اسیدهای چرب به عنوان ملکول‌های تنظیمی

اسیدهای چرب خودشان ملکول‌های تنظیمی در کبد، عضله و بافت چربی هستند. در عضله، آسیل کوآهای زنجیر-بلند سبب فعال‌سازی پروتئین کیناز C و همچنین فاکتورهای رونویسی PPAR γ و NF κ B می‌شوند که به نوبه خود از طریق مهار فعال‌سازی ترکیبات واسطه موجود در مسیر پیام‌رسانی انسولین، سبب توقف فعالیت این هورمون می‌شوند. این اثرات اسیدهای چرب نتایج برجسته‌ای در تنظیم متابولیسم کربوهیدرات‌ها در عضله دارند (ارتباطات بالینی ۱۷-۲ و ۱۷-۸).



ارتباط بالینی ۱۷-۸

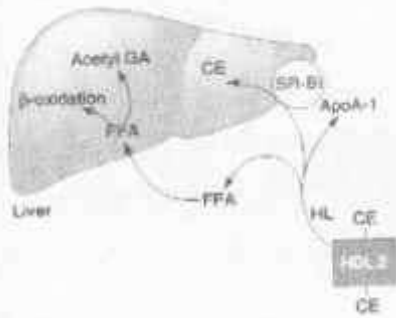
اسیدهای چرب به عنوان ملکول‌های تنظیمی

در بافت چربی و یک مهارکننده کلیدی اشتها در پستانداران می‌باشد (ارتباط بالینی ۱۷-۱ را ببینید). تزریق اسید اولئیک به داخل مغز همچنین به میزان قابل توجهی تولید کبدی گلوکز و فعالیت گلوکز ۶- فسفاتاز، یک آنزیم کلیدی در گلوکونئوژنز، را کاهش می‌دهد. این اثر وجود یک محور مغزی-کبدی را نشان می‌دهد، زیرا غلظت اسید اولئیک خون سبب افزایش تولید گلوکز کبدی نمی‌شود. اثر اسید اولئیک در مغز بستگی به فعال‌سازی کانال‌های K^+ توسط پروتئین کیناز C (PKC) دارد؛ چندین ایزوform PKC توسط اسیدهای چرب فعال می‌شوند. محل دیگر تنظیم، قسمت بالایی روده باریک است. شواهدی هم در جوندگان و هم در انسان وجود دارد که نشان می‌دهند چربی یک محور روده‌ای-مغزی-کبدی را فعال می‌کند که سیری و سنتز و آزادسازی گلوکز توسط کبد را علامت می‌دهد. تجویز مستقیم اسیدهای چرب به داخل قسمت بالایی روده سبب افزایش میزان LCFA CoA و کاهش برون‌ده کبدی گلوکز می‌شود. اهمیت این محور توسط آزمایشی نشان داده می‌شود که طی آن با ایجاد اختلال در عصب‌دهی روده از طریق عصب واگ، اثر LCFA CoA از بین می‌رود. به طور واضح، نگاه به اسیدهای چرب تنها به عنوان یک سوخت برای متابولیسم انرژی و به عنوان جزئی از لیپیدهای مرکب نوعی ساده‌انگاری است. این ملکول‌ها نقش‌های پیچیده‌ای در تنظیم سازگاری متابولیکی با دسترسی به مواد غذایی دارند.

اکثر کتاب‌های بیوشیمی به طور وسیعی به نقش مهم اسیدهای چرب در متابولیسم انرژی می‌پردازند و به همین دلیل بر روی متابولیسم‌های سنتز، تجزیه و تغییر اسیدهای چرب تأکید دارند. هرچند، اسیدهای چرب به عنوان ملکول‌های تنظیمی نیز عمل می‌کنند و نقش کلیدی را در کنترل رونویسی ژن، اشتها و سنتز گلوکز کبدی دارند. اسیدهای چرب غذایی، بیان ژن را از طریق تغییر فعالیت یکی از چندین گیرنده فعال‌شونده توسط عامل تکثیر پراکسی زوم (PPARs) تنظیم می‌کنند که فاکتورهای رونویسی مربوط به خانواده گیرنده هسته‌ای هستند. اهمیت PPARs در کنترل هومئوستاز انرژی را می‌توان براساس استفاده بالینی وسیع تiazolidinediones برای کنترل دیابت بیان نمود که آگونیست‌های PPAR γ هستند (برای بحث پیرامون جزئیات نقش این فاکتورهای رونویسی، ارتباط بالینی ۱۷-۱ را ببینید). اسیدهای چرب PPARs را فعال می‌کنند و سبب تسریع در ذخیره‌تری-آسیل گلیسرول‌ها و مصرف گلوکز توسط سلول‌های چربی می‌شوند. همچنین در مغز، اسیدهای چرب زنجیر-بلند (LCFA) از طریق مشتقات کوآ خود در تنظیم اشتها فعالیت می‌کنند. تجویز اسید اولئیک به داخل بطن‌های مغزی موش صحرایی، از طریق کاهش بیان نوروپپتیدهای هیپوتالاموسی (نوروپپتید Y و پروتئین مرتبط با آگوتی^۱) که اشتها را مهار می‌کنند، سبب کاهش اشتها می‌شود؛ افزایش اسیدهای چرب در هیپوتالاموس، پیامی برای زیادی انرژی است. این اثر مستقل از لپتین می‌باشد که هورمون تولیدی

1. Agouti-related

متابولیسم لیپیدها II : مسیرهای متابولیکی مربوط به لیپیدهای اختصاصی



۱۸-۱ • مقدمه ۹۵۲

۱۸-۲ • فسفولیپیدها ۹۵۲

۱۸-۳ • کلسترول ۹۶۵

۱۸-۴ • اسفنگولیپیدها ۹۸۲

۱۸-۵ • پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکان‌ها

۹۹۴

ارتباطات بالینی

۱۸-۱ • پاکسازی گلبول‌های قرمز خون.

نقش فسفاتیدیل سرین ۹۵۵

۱۸-۲ • سندروم دیسترس تنفسی ۹۵۶

۱۸-۳ • درمان هیپرکلسترولمی ۹۸۰

۱۸-۴ • آترواسکلروز ۹۸۱

۱۸-۵ • تشخیص بیماری گوشه در بالغین

۹۹۴

مفاهیم کلیدی

CoA ردوکتاز می‌باشد. این ردوکتاز مورد هدف کلاس داروهای استاتینی کاهنده کلسترول خون قرار می‌گیرد. کلسترول پیش‌ساز سنتز اسیدهای صفراوی و هورمون‌های استروئیدی نظیر تستوسترون، استروژن، گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها می‌باشد.

لیپوپروتئین‌های پلاسمایی شامل HDL، LDL، شیلو میکرون، VLDL و انواع مختلفی از پروتئین‌های فرعی. انتقال‌دهنده کلسترول و تری‌آسیل گلیسرول‌ها در گردش خون هستند. کلستریل استر ترانسفراز نقش مهمی در این فرایند دارد. LDL و گیرنده‌های LDL عناصر تنظیمی اصلی هستند که مقادیر کلسترول پلاسمایی و بافتی را تنظیم می‌کنند.

چندین کلاس اسفنگولیپیدها، شامل اسفنگومیلین، سربروزیدها، گلوبوزیدها،

اکثر سلول‌ها گلیسرولیپیدها و اسفنگولیپیدهای اصلی که هر دو از اجزاء اصلی غشاءهای سلولی هستند را از اجزاء غذایی و ترکیبات واسطه متابولیکی سنتز می‌کنند.

گلیسرولفسفولیپیدها فعالیت‌های دیگری نظیر عمل به عنوان اجزاء سورفکتانت ریوی دارند. فسفولیپیدها طی یک فرایند وابسته به HDL در انتقال کلسترول از بافت‌های محیطی به کبد نقش دارند و فسفولینوزیتیدهای حاوی اینوزیتول به عنوان پیامبرهای دوم و جایگاه‌های اتصال برای پروتئین‌های موجود در سطح سلول عمل می‌کنند.

کلسترول طی یک فرایند چندمرحله‌ای از استیل کوآ سنتز می‌شود که مرحله تنظیمی و محدودکننده سرعت آن مرحله سنتز مووالونات توسط HMG-

اسید آراشیدونیک پیش‌ساز هورمون‌های لیپیدی شامل پروستاگلندین‌ها، لکوترین‌ها و لیپوکسین‌ها می‌باشد که پدیده‌های التهابی متعددی را واسطه می‌کنند. آنزیم‌های کلیدی موجود در این مسیرها شامل سیکلواکسیژناز و لیپوکسیژنازها هستند.

گانگلیوزیدها و سولفاتیدها، وجود دارند، تجزیه اسفنگولیپیدها با همکاری آنزیم‌های لیزوزومی انجام می‌شود؛ کمبود ژنتیکی یک یا چند مورد از این آنزیم‌ها منجر به تجمع اسفنگولیپیدها و موکوپلی ساکاریدها در بافت‌هایی می‌شود که در آنها به‌طور ناقص کاتابولیزه شده‌اند.

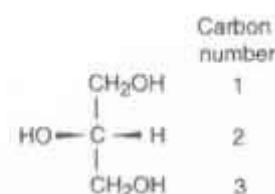
۱-۱۸ • مقدمه

لیپید واژه کلی است که برای اشاره به موادی مورد استفاده می‌گیرد که در آب نسبتاً نامحلول هستند و توسط حلال‌های غیرقطبی قابل استخراج می‌باشند. لیپیدهای مرکب انسان در دو گروه بزرگ قرار می‌گیرند: (۱) لیپیدهای خنثی غیرقطبی نظیر تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها و استرهای کلستریل، و (۲) لیپیدهای قطبی نظیر فسفولیپیدها و گلیکولیپیدها. لیپیدهای قطبی دوگانه‌دوست هستند و در یک ملکول هر دو ناحیه قطبی و غیرقطبی را دارند. نواحی آبگریز و آبدوست موجود در گلیسرولفسفولیپیدها از طریق بخش گلیسرولی به یکدیگر متصل می‌باشند و در اسفنگومیلین و گلیکواسفنگولیپیدها این پل ارتباطی مربوط به اسفنگوزین است. تری‌آسیل-گلیسرول اساساً در محل‌های ذخیره در بافت چربی یافت می‌شوند، در حالی که لیپیدهای قطبی اساساً در غشاءهای سلولی وجود دارند.

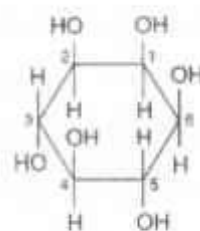
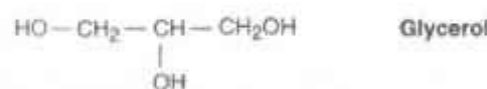
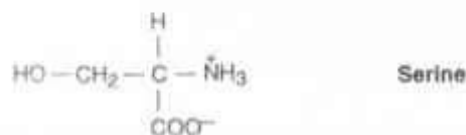
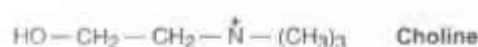
لیپیدهای مرکب نقش‌های متعددی دارند. غیر از نقش ساختمانی، برخی گلیسرولفسفولیپیدها برای فعالیت آنزیم‌های غشایی مورد نیاز هستند و فسفولیپیدهای حاوی اینوزیتول به عنوان پیش‌ساز ملکول‌های پیام‌رسان عمل می‌کنند. گلیسرولفسفولیپیدها در شناسایی سلول-سلول، فاگوسیتوز، مهار تماس^۱ و رد بافت‌ها و اعضا پیوندی نقش دارند. شاخص-های آنتی‌ژنیکی مربوط به گروه‌های خونی اساساً ماهیت گلیکولیپیدی دارند. کلسترول در آترواسکلروز مهم است و اسفنگولیپیدهای مختلف در ناهنجاری‌های ژنتیکی متفاوتی تحت عنوان اسفنگولیپیدوزها مهم می‌باشند. اصطلاحات و شیمی مربوط به لیپیدها در ضمیمه آورده شده است.

۲-۱۸ • فسفولیپیدها

دو کلاس اصلی آسیل‌گلیسرولیپیدها و تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها جزء گلیسرولفسفولیپیدها هستند که بخش مرکزی آنها را پلی‌آل سه‌کرته گلیسرول تشکیل می‌دهد. دو گروه الکلی ابتدایی گلیسرول از نظر شیمی فضایی یکسان نیستند، و در مورد فسفولیپیدها، معمولاً گروه هیدروکسیل یکسانی با ریشه فسفات استری می‌شود. گروه‌های هیدروکسیل مختلف با استفاده از سیستم شماره‌گذاری با ویژگی فضایی^۲ (sn) مشخص می‌گردند. در این سیستم، وقتی ساختمان گلیسرول کشیده می‌شود، در فرمول امتدادی فیش با گروه هیدروکسیل کربن ۲ که به سمت چپ صفحه امتداد دارد، اتم‌های کربن همانند حالت نشان داده شده در



شکل ۱-۱۸ شماره‌گذاری فضایی-اختصاصی گلیسرول

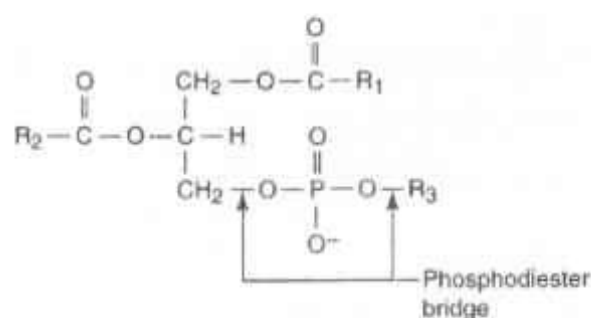


myo-Inositol

شکل ۲-۱۸ ساختن برخی گروه‌های قطبی معمول فسفولیپیدها

1. Contact inhibition

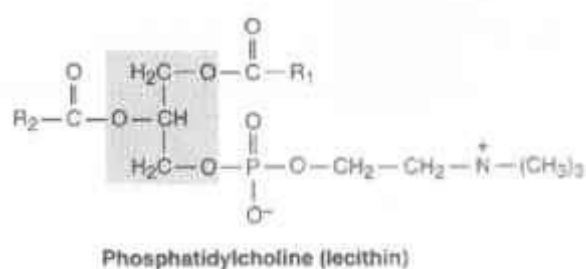
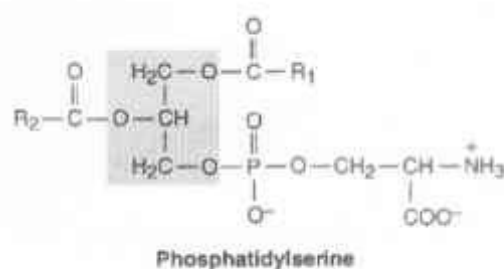
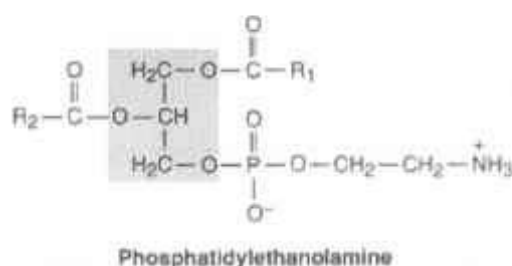
2. Stereospecific numbering



شکل ۱۸-۳ ساختمان عمومی یک فسفولیپید که در آن R1 و R2 اشاره به زنجیرهای آلیفاتیک اسیدهای چرب دارند، و R3 نمایشی از یک گروه سر قطبی است.

شکل ۱۸-۱ شماره گذاری می شوند. در هنگام استفاده از شماره گذاری با ویژگی فضایی، پیشوند *sn* قبل از نام ترکیب آورده می شود. گلیسرول فسفولیپیدها معمولاً حاوی بخش *sn*-۳ گلیسرول-فسفات هستند. با وجود اینکه تری آسیل گلیسرول ها و فسفولیپیدهای باردار یونی یک بخش گلیسرولی را به عنوان عنصر ساختمانی پایه دارند، خصوصیات فیزیکی و فعالیت آنها بسیار متفاوت می باشد.

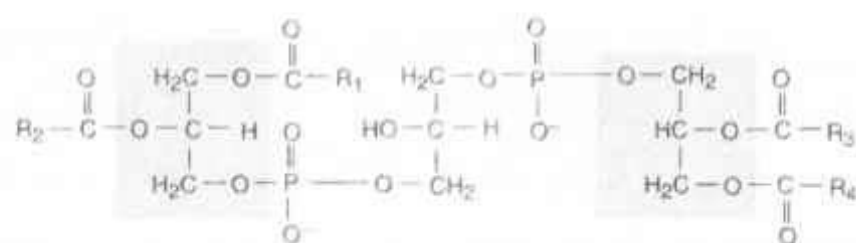
فسفولیپیدها حاوی اسید فسفاتیدیک متصل به یک باز هستند فسفولیپیدها لیپیدهای قطبی، یونی متشکل از ۲،۱-دی آسیل گلیسرول و یک پل فسفودی-استری می باشند که اسکلت گلیسرول را به برخی بازها، معمولاً باز نیتروژنی نظیر کولین، سرین یا اتانل آمین متصل می کنند (اشکال ۱۸-۲ و ۱۸-۳). فراوان ترین فسفولیپیدها در بافت های انسانی شامل فسفاتیدیل کولین (لستین نیز نامیده می شود)، فسفاتیدیل اتانل-آمین و فسفاتیدیل سرین می باشند (شکل ۱۸-۴). در pH فیزیولوژیک، فسفاتیدیل کولین و فسفاتیدیل اتانل آمین فاقد بار الکتریکی بوده و به صورت زوئتریون های دوقطبی وجود دارند، در حالی که فسفاتیدیل سرین یک بار ۱- دارد که سبب می شود تا یک فسفولیپید اسیدی باشد. فسفاتیدیل اتانل آمین (PE) از این نظر با فسفاتیدیل کولین در ارتباط است که تری متیلاسیون آن منجر به تولید لستین می شود. اکثر فسفولیپیدها بیش از یک نوع اسید چرب در ملکول خود دارند، لذا یک گلاس خاص فسفولیپیدها از هر بافت، واقعاً نماینده یک خانواده از گونه های ملکولی است. فسفاتیدیل کولین (PC) اکثراً حاوی اسید پالمیتیک (۱۶:۰) یا اسید استئاریک (۱۸:۰) در موقعیت *sn*-۱ و اساساً اسیدهای چرب ۱۸ کربنه غیر اشباع اولئیک، لینولئیک و α -لینولئیک در موقعیت *sn*-۲ می باشند. اسیدهای چرب اشباع موجود در فسفاتیدیل اتانل آمین همانند انواع موجود در PC در موقعیت *sn*-۱ قرار دارند، ولی در موقعیت *sn*-۲ اسیدهای چرب غیر اشباع با چند پیوند دوگانه بلندتر، به نام های اسید لینولئیک [۱۸:۲(۹،۱۲)]، اسید آراشیدونیک [۲۰:۴(۵،۸،۱۱،۱۴)]، و اسید دوکوز-اهگزانوئیک [۲۲:۶(۴،۷،۱۰،۱۳،۱۶،۱۹)] قرار می گیرند.



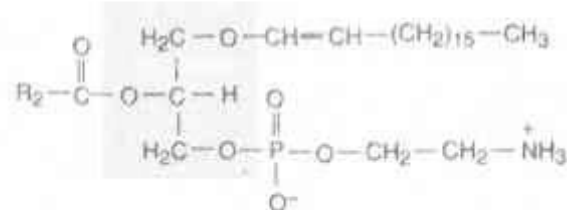
شکل ۱۸-۴ ساختمان برخی فسفولیپیدهای معمول.

فسفاتیدیل اینوزیتول، به عنوان فسفولیپیدی که در غشاء های پستانداران وجود دارد (شکل ۱۸-۵)، نسبتاً غیر معمول است، زیرا اغلب به شکل تقریباً بی همتایی حاوی اسید استئاریک (۱۸:۰) در موقعیت *sn*-۱ و اسید آراشیدونیک در موقعیت *sn*-۲ است. فسفاتیدیل گلیسرول فسفولیپید دیگری است که یک گروه سر قطبی پلی آل دارد (شکل ۱۸-۵) و به میزان نسبتاً زیادی در غشاء میتوکندریایی و سورفکتانت ریوی یافت می شود و پیش سازی برای کاردیولپین می باشد. فسفاتیدیل گلیسرول و فسفاتیدیل اینوزیتول، هر دو در pH خنثی بار ۱- دارند و بنابراین لیپیدهای اسیدی هستند.

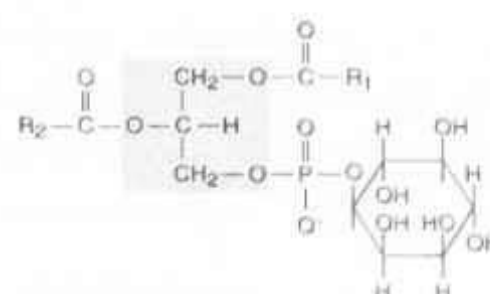
کاردیولپین، یک فسفولیپید بسیار اسیدی (بار ۲-) می باشد که شامل دو ملکول اسید فسفاتیدیک با اتصال کووالان به یک ملکول گلیسرول می باشد (شکل ۱۸-۶). این ترکیب



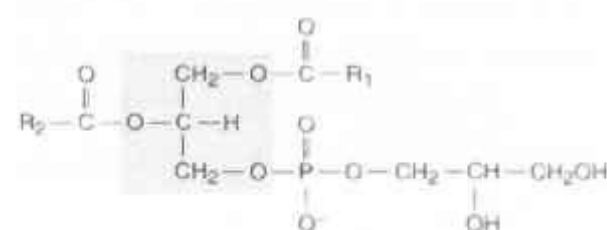
شکل ۱۸-۶ ساختمان کاردیولیپین.



شکل ۱۸-۷ ساختمان پلاسمالوژن اتانل آمین.



Phosphatidylinositol



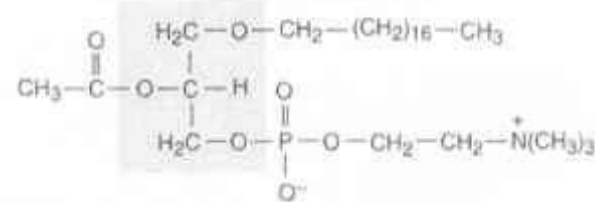
Phosphatidylglycerol

شکل ۱۸-۵ ساختمان فسفاتیدیل گلیسرول و فسفاتیدیل اینوزیتول.

اساماً در غشاء داخلی میتوکندری بافت‌های دارای متابولیسم فعال (برای مثال، عضله قلب) و غشاءهای باکتریایی وجود دارد. کاردیولیپین در غشاء *Treponema pallidum* وجود دارد و آنتی ژن مورد جستجو در آزمایش واسرمن^۱ برای سیفلیس می‌باشد. سندروم بارت^۲ یک ناهنجاری میتوکندریایی نادر به دلیل نقص در ژن TAZ است که پروتئین تافازین^۳ را کد می‌کند که برای سنتز کاردیولیپین لازم است. مبتلایان به این ناهنجاری ارثی دچار کاردیومیوپاتی، میوپاتی اسکلتی و میتوکندری‌های غیرطبیعی هستند.

فسفولیپیدهایی که تاکنون به آنها اشاره شده است، تنها ریشه‌های O-آسیل متصل به گلیسرول دارند. همچنین در برخی فسفولیپیدها، استخلاف‌های O-(۱-آلکیل) در موقعیت کربن ۱-sn-گلیسرول و یک ریشه O-آسیل استری شده در موقعیت کربن ۲ وجود دارند؛ ترکیبات این کلاس را پلاسمالوژن (شکل ۱۸-۷) یا لیپیدهای پلاسمینیل^۴ می‌نامند. مقادیر نسبتاً زیاد پلاسمالوژن اتانل آمین (پلاسمینیل اتانل آمین نیز نامیده می‌شود) در میلین و به میزان کمتر در عضله قلب وجود دارد؛ در محل اخیر، پلاسمالوژن کولین فراوان است. بخش آلکیل معمولاً ۱۶:۰، ۱۸:۰ یا ۱۸:۱(۹) می‌باشد.

یک فسفولیپید غیرمعمول، تحت عنوان فاکتور فعال‌کننده پلاکتی^۵ (شکل ۱۸-۸)، به عنوان یکی از عوامل اصلی در ازدیاد حساسیت، واکنش‌های التهاب حاد، پاسخ‌های آلرژیک و شوک آنافیلاکتیک می‌باشد. در افراد مبتلا به ازدیاد حساسیت، خانواده سلول‌های لکوسیت چند هسته‌ای^۶ (PMN) (بازوفیل‌ها، نوتروفیل‌ها و انوزینوفیل‌ها)، ماکروفاژها و منوسیت‌ها با ملکول‌های IgE پوشانده شده‌اند که برای یک آنتی ژن خاص (برای مثال، گرده علف هرز راج^۷ و نیش زنبور) اختصاصی هستند. به دنبال تماس با این آنتی ژن و تولید کمپلکس‌های آنتی ژن-IgE در سطح سلول‌های التهابی که در بالا به آنها اشاره شد، سنتز



شکل ۱۸-۸ ساختمان فاکتور فعال‌کننده پلاکتی (PAF).

1. Wasserman test
6. Polymorphonuclear

2. Barth syndrome
7. Ragweed

3. Taffazin

4. Plasmeryl lipids

5. Platelet activating factor



پاکسازی گلبول‌های قرمز خون: نقش فسفاتیدیل سرین

فسفولیپیدهای موجود در غشاء پلاسمایی سلول‌ها، شامل گلبول‌های قرمز خون، انتشار نامتقارنی دارند. لایه خارجی که به سمت فضای خارج سلولی است، حاوی فسفاتیدیل کولین و اسفنگومیلین است. در حالی که لایه داخلی که به سمت سیتوپلاسم می‌باشد، حاوی فسفاتیدیل اتانل آمین و فسفولیپیدهای دارای بار منفی، شامل فسفاتیدیل سرین، است. ماکروفاژها گیرنده‌هایی برای فسفاتیدیل سرین دارند که به سلول‌های عرضه‌دهنده فسفاتیدیل سرین اتصال یافته، آنها را به درون کشانده و تخریب می‌کنند. افزایش طبیعی سن گلبول‌های قرمز همراه با در معرض قرار گرفتن فسفاتیدیل سرین در سطح غشاء پلاسمایی است که برای سلول‌های سیستم ماکروفاژ پیام برداشت آنها از گردش خون را صادر می‌کنند. شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند کم‌خونی و کاهش عمر گلبول‌های قرمز در برخی حالات پاتولوژیک نظیر مسمومیت با سرب و اورمی در مبتلایان به نارسایی کلیوی می‌تواند ناشی از افزایش عرضه فسفاتیدیل سرین گلبول قرمز باشد. آنزیمی به نام سیمبلاز^۱ فسفاتیدیل سرین را از لایه داخلی غشاء پلاسمایی به لایه خارجی انتقال می‌دهد. سیمبلاز در سلول‌های سالم غیرفعال است؛ هرچند، این آنزیم حساس به کلسیم در تماس با عوامل استرس‌زا (برای مثال، شوک اسموتیک، تخلیه ATP، تماس با گونه‌های واکنشگر اکسیژن) فعال می‌شود که میزان کلسیم داخل سلولی را افزایش می‌دهند.

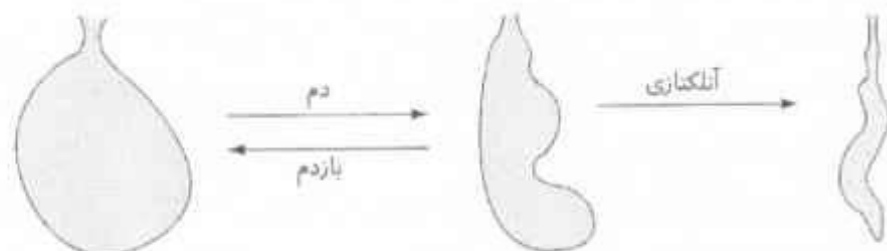
1. Semblase

و آزادسازی PAF تحریک می‌شود. فاکتور فعال‌کننده پلاکتی حاوی یک بخش O-آکیل در sn-1 و یک ریشه استیل به جای یک اسید چرب زنجیر بلند در موقعیت ۲ بخش گلیسرولی می‌باشد. تجمع پلاکتی، تغییرات قلبی-عروقی و ریوی، خیز، کاهش فشار خون و کموناکسی سلول PMN تحت تأثیر PAF قرار می‌گیرند. غیرفعال سازی PAF مستلزم هیدرولیز بخش استیل و به دنبال آن آسیلاسیون مجدد با یک اسید چرب زنجیر بلند در جهت تولید یک فسفولیپید غشایی نوع-اتری می‌باشد.

فسفولیپیدهای موجود در غشاء فعالیت‌های متفاوتی را برعهده دارند با وجود اینکه فسفولیپیدها در مایعات بدن نظیر پلازما و صفرا وجود دارند، ولی بیشترین غلظت آنها در غشاءهای سلولی مشاهده می‌گردد که در این محل به عنوان اجزاء ساختمانی و عملکردی فعالیت می‌کنند. تقریباً نیمی از جرم غشاء گلبول قرمز متشکل از انواع مختلفی از فسفولیپیدها است (ص ۶۱۸). آنها همچنین برخی آنزیم‌ها را فعال می‌کنند؛ به عنوان مثال، β -هیدروکسی بوتیرات دهیدروژناز، درغشاء داخلی میتوکندری (ص ۹۴۱)، یک نیاز مطلق به فسفاتیدیل کولین دارد و فسفاتیدیل سرین و فسفاتیدیل اتانل آمین نمی‌توانند جایگزین آن شوند. فسفاتیدیل سرین به خصوص نقش اساسی در پاکسازی گلبول‌های قرمز دارد (ارتباط بالینی ۱-۱۸). فسفاتیدیل کولین نیز یک نقش مرکزی در فرایند انتقال معکوس کلسترول بازی می‌کند.

دی‌پالمیتیل‌سیتین برای عملکرد طبیعی ریه

عملکرد طبیعی ریه وابسته به تأمین دی‌پالمیتیل‌سیتین است که در آن اسید پالمیتیک (۱۶:۰) در موقعیت‌های sn-1 و sn-2 وجود دارند. بیش از ۸۰٪ فسفولیپید موجود در لایه مایع خارج سلولی که کیسه‌های هوایی ریه‌های طبیعی را می‌پوشاند، دی‌پالمیتیل‌سیتین می‌باشد. این سورفکتانت تولیدی توسط سلول‌های اپی‌تلیال نوع II مانع انقباض ناقص ریه^۱ در انتهای فاز دم تنفس می‌شود (شکل ۹-۱۸). سورفکتانت کشش سطحی لایه مایع



کیسه هوایی کاملاً منبسط شده در انتهای دم

کیسه هوایی که هوای آن به طور نسبی در انتهای بازدم طبیعی تخلیه شده است

کیسه هوایی روی هم خوابیده فاقد سورفکتانت

شکل ۹-۱۸ نقش سورفکتانت در جلوگیری از آتلکتازی (انقباض ناقص ریه).

ریه را کاهش می‌دهد. ملکول‌های لسیتین فاقد دو ریشه اسید پالمیتیک، در کاهش کشتش سطحی مؤثر نیستند. سورفکتانت‌ها همچنین حاوی فسفاتیدیل گلیسرول، فسفاتیدیل اینوزیتول، کلسترول و پروتئین‌های ۱۸ و ۳۶ kDa (تحت عنوان پروتئین‌های سورفکتانت) است؛ این پروتئین‌ها به میزان زیادی به کاهش کشتش سطحی کمک می‌کنند. پروتئین‌های سورفکتانت سطح ملکولی لایه فسفولیپیدی ترش‌حی توسط پنوموسیت‌های II را به شکلی تغییر می‌دهند که این لایه را پایدار نموده و انعطاف‌پذیری آن را حفظ می‌کنند. بیشتر کلسترول موجود در سورفکتانت مشتق از لیپوپروتئین‌های پلاسمایی است، ولی فسفولیپیدها توسط سلول‌های نوع II ستر می‌شوند. قبل از هفته بیست و هشتم بارداری، ریه جنین عمدتاً اسفنگومیلین ستر می‌کند. به‌طور طبیعی، در این زمان، گلیکوزنی که در داخل سلول‌های اپی‌تلیال نوع II ذخیره شده است، به اسیدهای چرب و سپس دی‌پالمیتیل-لسیتین تبدیل می‌شود. در هنگام بلوغ ریه، ارتباط خوبی بین افزایش اجسام انکلوژیونی لاملاز موجود در اندامک‌های ذخیره فسفاتیدیل کولین، تحت عنوان اجسام لاملاز^۱، و کاهش محتوای گلیکوزن این سلول‌ها وجود دارد. در هفته ۲۴ بارداری، پنوموسیت‌های نوع II در اپی‌تلیوم کیسه هوایی ظاهر شده و شروع به تولید اجسام لاملاز می‌کنند. تعداد این اجسام تا هفته ۳۲ افزایش یافته و در این زمان سورفکتانت در ریه و مایع آمنیوتیک ظاهر می‌شود. طی چند هفته آخر دوز، با آزمایش‌های غربالگری بر روی مایع آمنیوتیک می‌توان نوزادان در خطر بالای سندروم دیسترس تنفسی^۲ (RDS) را مورد جستجو قرار داد (ارتباط بالینی ۲-۱۸). این موضوع در تعیین زمان زایمان انتخابی در صورت دریافت درمان کورتیکو-

سندروم دیسترس تنفسی

ترم می‌باشد و این میزان در سن بارداری حدود ۳۴ هفته حاصل می‌شود. در صورت بلوغ ریوی، نسبت L/S برابر ۲/۰ یا بیشتر است. وقتی نسبت L/S در دامنه ۱/۹-۱/۵ قرار دارد، خطر ابتلاء به RDS حدود ۴٪ می‌باشد و این میزان برای نسبت کمتر از ۱/۵ حدود ۷۵٪ است. با وجود اینکه نسبت L/S هنوز به‌طور وسیعی برای پیش‌بینی خطر RDS مورد استفاده قرار می‌گیرد، در صورت آلودگی مایع آمنیوتیک با خون یا مکنونوم، نتایج قابل اعتماد نخواهند بود. تعیین مقدار پالمیتیل فسفاتیدیل کولین اشباع-شده^۱ (SPC)، فسفاتیدیل گلیسرول و فسفاتیدیل اینوزیتول نیز خطر RDS را پیش‌بینی می‌کنند. درمان جایگزینی با استفاده از سورفکتانت ریه انسان یا حیوان در پیشگیری و درمان RDS مؤثر است.

سندروم دیسترس تنفسی (RDS) یکی از علل اصلی ایجاد بیماری و مرگ و میر در بسیاری از کشورها است. این سندروم مسئول ۲۰-۱۵٪ موارد مرگ نوزادان در کشورهای غربی و با درصد قدری کمتر در کشورهای در حال توسعه می‌باشد. این بیماری فقط بیماری نوزادان نارس را تحت تأثیر قرار داده و میزان بروز آن مستقیماً با شدت نارسی متفاوت است. نوزادان نارس به دلیل نارسی ریه‌های خود به‌واسطه کمبود سورفکتانت ریوی دچار RDS می‌شوند. بلوغ ریه جنین را می‌توان با نسبت لیسیترین/اسفنگومیلین (L/S) در مایع آمنیوتیک مورد ارزیابی قرار داد. میانگین نسبت L/S در حاملگی‌های طبیعی بتدریج با بارداری تا هفته ۳۱ یا ۳۲ افزایش می‌یابد و در این زمان شیب افزایش تیز می‌باشد. نسبت ۲/۰ نشانه تولد

1. Saturated palmitoyl phosphatidylcholine

1. Lamellar bodies

2. Respiratory distress syndrome

استروئیدی قبل از تولد جهت تسریع در بلوغ ریه جنین، یا برای تلاش جهت انجام درمان پیشگیرانه برای نوزاد، مفید است. دگزامتازون در نوزادان مبتلا به بیماری ریوی مزمن (دیس پلازی برونکوپولمونری) مورد استفاده قرار گرفته است. در حالی که درمان کورتیکو-کوئیدی که ممکن است در برخی موارد بهبود عملکرد ریوی مؤثر باشد، در موارد دیگر منجر به ناهنجاری‌های اطراف بطنی در مغز می‌شود. برای درمان RDS، به‌طور وسیعی از سورفکتانت انسانی تولیدی در خارج بدن با تزریق تدریجی به داخل تراشه استفاده می‌شود.

نارسایی تنفسی ناشی از عدم کفایت سورفکتانت همچنین در بالغینی رخ می‌دهد که سلول‌های نوع II آنها به واسطه عوارض جانبی درمان با داروهای فرونشاندن ایمنی یا داروی شیمی درمانی (برای مثال، بلومایسین^۱) از بین رفته‌اند.

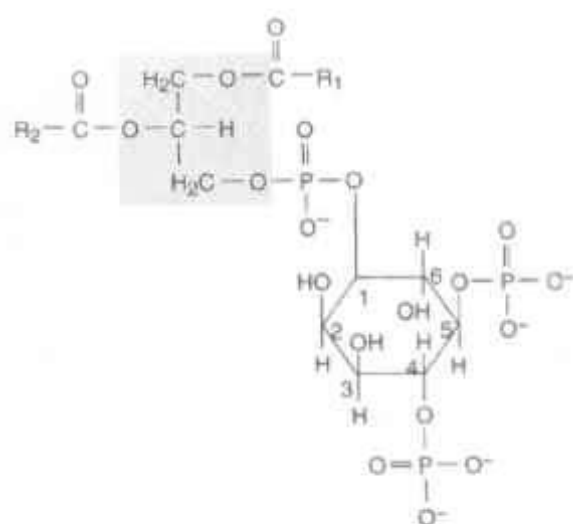
خصوصیات دترژنتی فسفولیپیدها، به‌خصوص فسفاتیدیل کولین، برای کمک به محلول-سازی کلاسترول در صفرا مهم است. اختلال در تولید و ترشح فسفولیپیدها به داخل صفرا می‌تواند منجر به تولید سنگ‌های کلاسترولی و سنگ‌های رنگدانه صفراوی شود. فسفولیپیدهای غشایی مخزنی برای مدیاتورهای لیپیدی هستند که بسیاری از مسیرها و فرایندهای متابولیکی را تنظیم می‌کنند. فسفولیپازها آزادسازی این مدیاتورها را کاتالیز می‌کنند. فسفاتیدیل اینوزیتول و فسفاتیدیل کولین منابع اسید آراشیدونیک برای سنتز پروستاگلاندین‌ها، ترومبوکسان‌ها، لکوترین‌ها و ترکیبات مرتبط هستند.

www.Lehninger.ir

اینوزیتیدها برای عملکرد غشاء مهم هستند

فسفولیپیدهای حاوی اینوزیتول (اینوزیتیدها)، به‌خصوص فسفاتیدیل اینوزیتول ۴،۵-بیس فسفات (PIP_2) (شکل ۱۰-۱۸) نقش مرکزی در سیستم‌های تبدیل پیام دارند. وقتی برخی هورمون‌ها به گیرنده‌های خود اتصال می‌یابند (ص ۶۸۵)، PIP_2 موجود در لایه داخلی غشاء پلاسمایی توسط فسفواینوزیتیداز C (PI_3C) به اینوزیتول ۴،۵-بیس فسفات (IP_3) و ۲،۱-دی‌آسیل گلیسرول (DAG) تجزیه می‌شود؛ IP_3 آزادسازی Ca^{2+} از شبکه آندوپلاسمی را آغاز می‌کند و DAG سبب افزایش فعالیت پروتئین کیناز C (PKC) می‌شود (شکل ۱۱-۱۸). برداشت ۵-فسفات از IP_3 پیام را خاتمه داده و غلظت Ca^{2+} داخل سلولی کاهش می‌یابد. ۲،۱-دی‌آسیل گلیسرول توسط دی‌آسیل گلیسرول کیناز به اسید فسفاتیدیک تبدیل می‌شود (شکل ۱۲-۱۸). اسید فسفاتیدیک، یکی از محصولات فعالیت فسفولیپاز D بر روی فسفولیپیدها، به عنوان یک پیامبر دوم عمل می‌کند.

نقش‌های مربوط به این مسیرهای متابولیسم اینوزیتول فسفات عبارتند از: (۱) برداشت و غیرفعال‌سازی IP_3 ، (۲) تبدیل اینوزیتول، و (۳) سنتز پلی فسفات‌هایی نظیر اینوزیتول پنتاکیس فسفات ($InsP_5$) و اینوزیتول هگزاکیس فسفات ($InsP_6$) که عملکرد آنها هنوز مشخص نشده است. IP_3 توسط ۵-فسفومونواستراز به اینوزیتول ۴،۱-بیس فسفات و



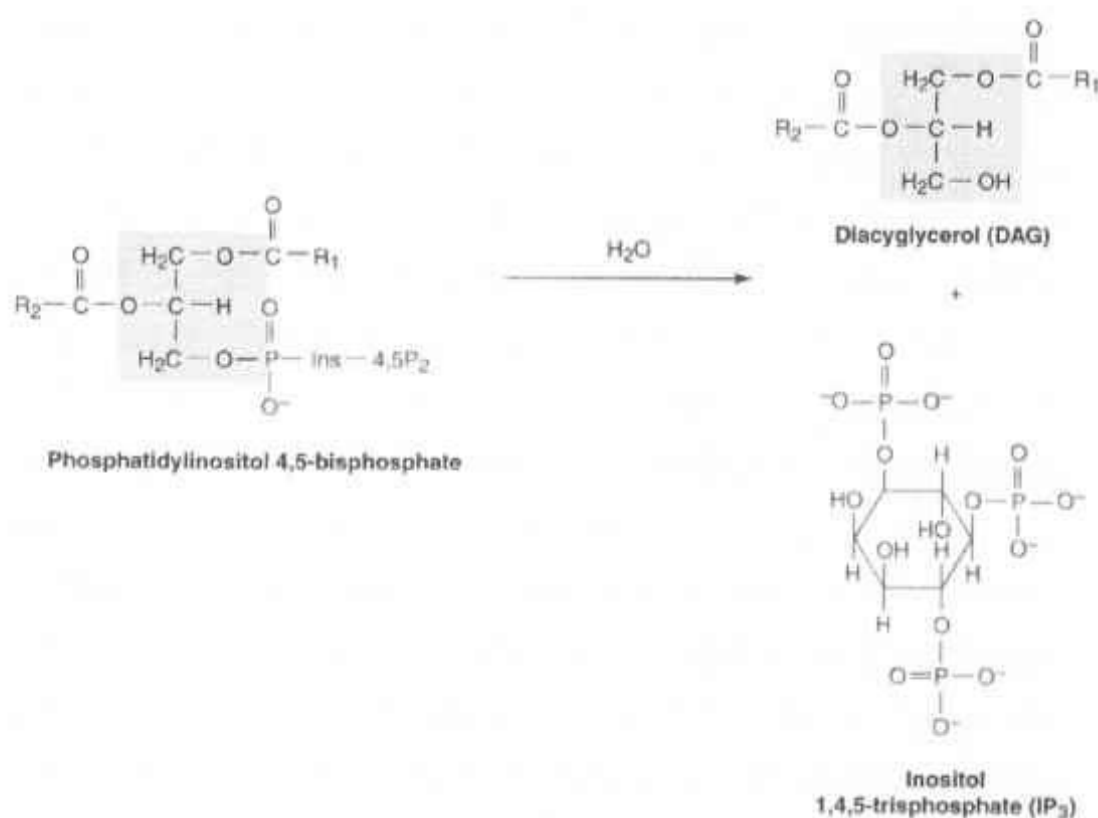
شکل ۱۰-۱۸ ساختمان فسفاتیدیل اینوزیتول ۴،۵-بیس فسفات (PIP_2 یا $PtdIns(4,5)P_2$).

1. Bleomycin

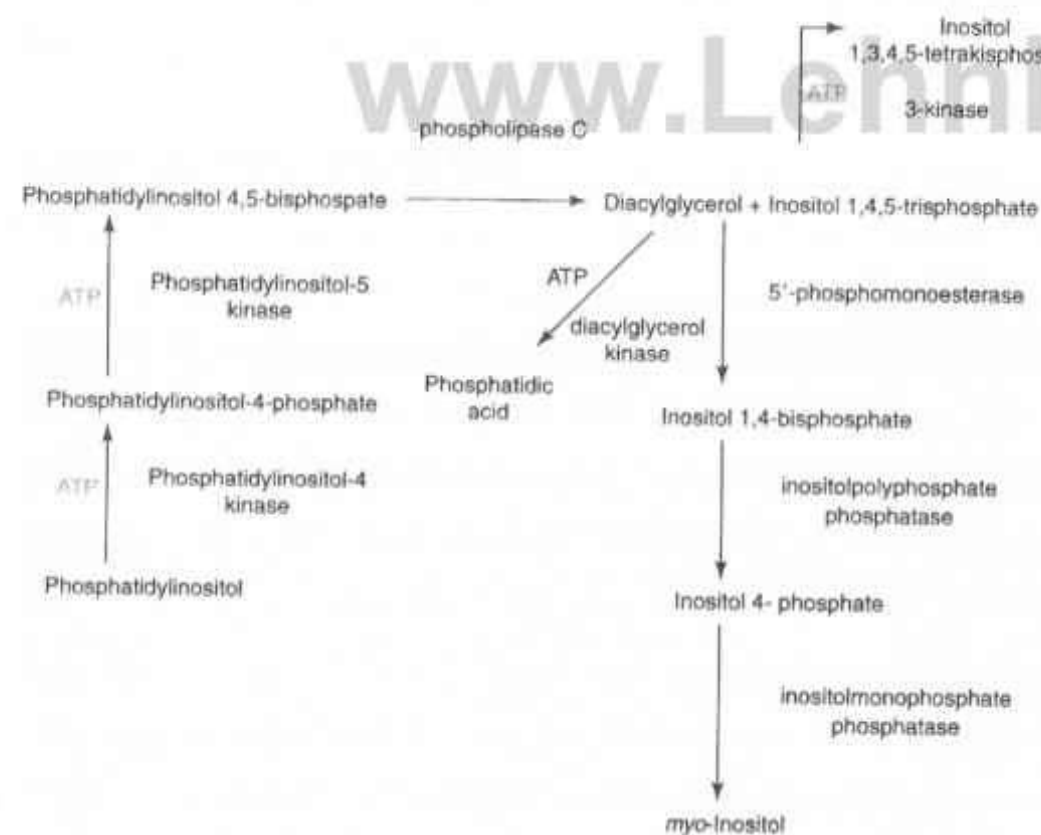
2. Phosphoinositidase C

3. Inositol pentakisphosphate

4. Inositol hexakisphosphate



شکل ۱۱-۱۸ تولید ۲،۱-دی‌آسیل‌گلیسرول و اینوزیتول ۵،۴،۱-تری‌فسفات با اثر فسفولیپاز C بر روی فسفاتیدیل اینوزیتول ۵،۴-بیس فسفات.



شکل ۱۲-۱۸ مسیرهای سنتز و برداشت اینوزیتول ۵،۴،۱-تری‌فسفات و دی‌آسیل‌گلیسرول.

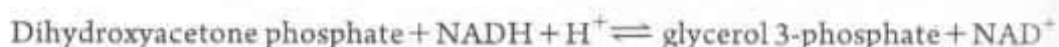
توسط یک ۳-کیناز به اینوزیتول ۵،۴،۳،۱-تتراکس فسفات تبدیل می‌گردد. خانواده‌ای از فسفاتازها $\text{Ins}(1,4)\text{P}_2$ را به میو-اینوزیتول تبدیل می‌کند. (شکل ۱۲-۱۸) که در ادامه وارد مخزن فسفولیپیدی می‌شود. فسفاتیدیل اینوزیتول به غیر از اینکه جزئی از غشاءها است و منبعی از اسید آراشیدونیک

برای سنتز پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها می‌باشد (ص ۹۹۴)، در لنگراندازی (لنگر GPI) برخی گلیکوپروتئین‌ها به سطح خارجی غشاء نیز نقش دارد (ص ۶۳۶). یکی از مشکلات اصلی پزشکی مربوط به انگل‌های تریپانوزومیایی (برای مثال *Trypanosoma brucei*) که بیماری خواب را ایجاد می‌کند) می‌باشد. این انگل از طریق تغییر در آنتی‌ژن‌های سطحی خود، در برابر رهیافت‌های ایمونولوژیکی درمان مقاومت نشان می‌دهد. سطح خارجی غشاء پلاسمایی با پروتئینی به نام گلیکوپروتئین سطحی متغیر^۱ (VSG) پوشانده شده است که از طریق یک لنگر فسفاتیدیل اینوزیتولی به غشاء متصل می‌باشد. فسفولیپاز نوع C موجود در سطح سلول مسبب آزادسازی این پروتئین لنگری شده و به تریپانوزوم‌ها برای دور ریختن آنتی‌ژن‌های سطحی کمک می‌کند و بنابراین پوشش آنها تغییر کرده و از دست آنتی‌بادی‌های سیستم ایمنی میزبان فرار می‌کنند.

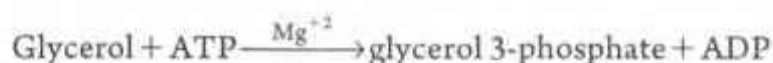
بیوسنتز فسفولیپیدها

اسید فسفاتیدیک از α -گلیسرول فسفات و آسیل کوآ چرب سنتز می‌شود

اسید-1- α - فسفاتیدیک (معمولاً اسید فسفاتیدیک نامیده می‌شود) و ۲،۱-دی آسیل-sn-گلیسرول ترکیبات واسط مشترک مسیرهای سنتز فسفولیپیدها و تری آسیل گلیسرول‌ها می‌باشند (شکل ۱۳-۱۸). تمامی سلول‌ها (به غیر از گلبول‌های قرمز بالغ) درجاتی از فسفولیپیدها را سنتز می‌کنند، در حالی که بیوسنتز تری آسیل گلیسرول‌ها تنها در کبد، بافت چربی و روده انجام می‌شود. در اکثر بافت‌ها، مسیر سنتز اسید فسفاتیدیک با α -گلیسرول-۳-فسفات (sn-گلیسرول-۳-فسفات) آغاز می‌شود. عمومی‌ترین منبع α -گلیسرول-۳-فسفات، به خصوص در بافت چربی، احیاء دی‌هیدروکسی استن فسفات، ترکیب واسط گلیکولیتیک، توسط گلیسرول-۳-فسفات دهیدروژناز می‌باشد.

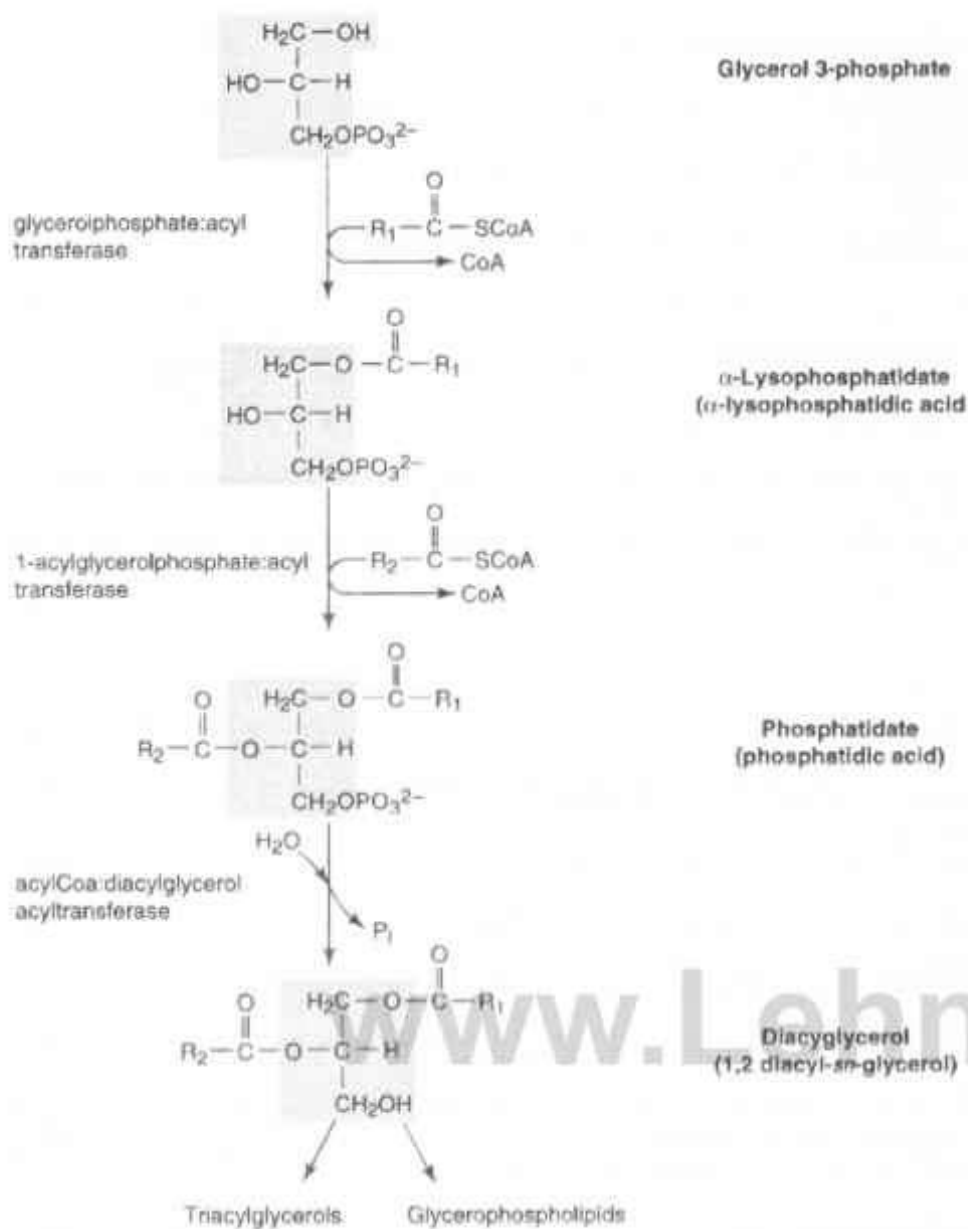


کبد و کلیه گلیسرول-۳-فسفات را طی واکنش گلیسرول کیناز به دست می‌آورند:



سنتز اسید فسفاتیدیک با گلیسرول-۳-فسفات آسیل ترانسفراز آغاز می‌شود که عمدتاً یک اسید چرب اشباع یا اسید اولئیک را به گلیسرول-۳-فسفات متصل کرده و تولید ۱-آسیل گلیسرول-۳-فسفات یا اسید α -لیزوفسفاتیدیک می‌کند. سپس ۱-آسیل گلیسرول فسفات: آسیل ترانسفراز موقعیت sn-2 را، معمولاً با یا اسید چرب غیراشباع، آسیده نموده تا تولید اسید فسفاتیدیک شود (شکل ۱۳-۱۸). دهنده گروه‌های آسیل، مشتقات کوآ اسیدهای چرب مناسب هستند.

1. Variable surface glycoprotein

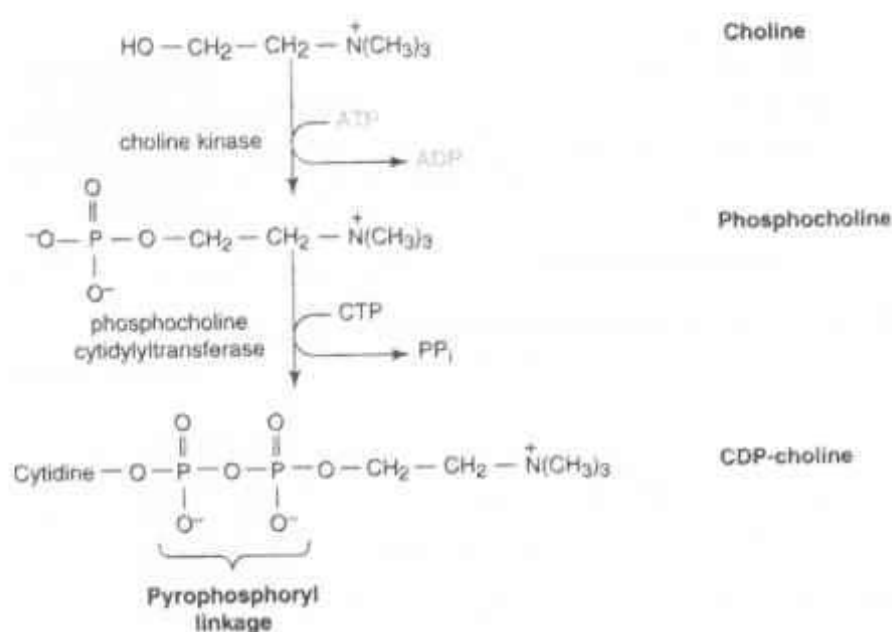


شکل ۱۳-۱۸ بیوسنتز اسید فسفاتیدیک از گلیسرول
۳-فسفات و نقش اسید فسفاتیدیک فسفاتاز در سنتز
فسفولیپیدها و تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها.

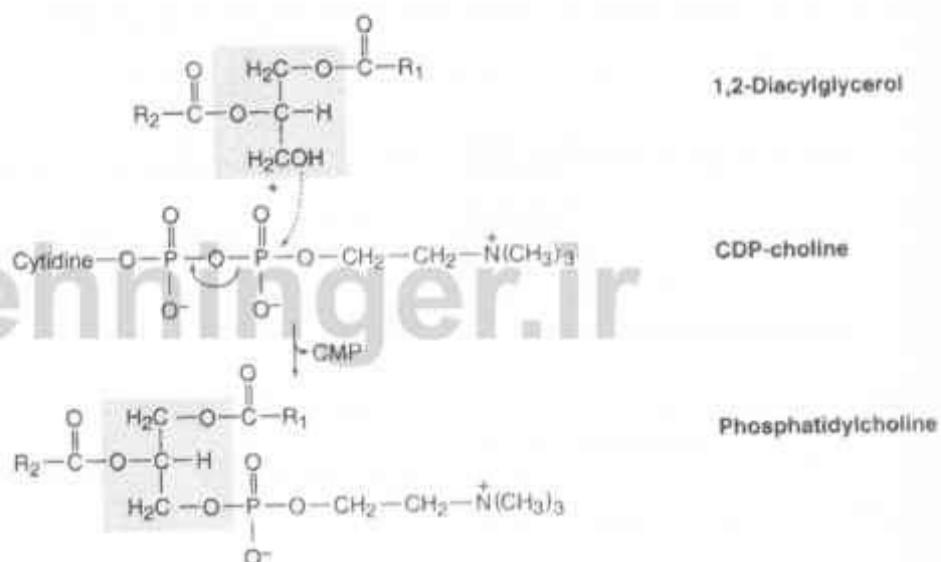
ویژگی این آسیل‌ترانسفرازها همیشه مطابق با عدم تقارن اسیدهای چرب موجود در فسفولیپیدهای غشایی یک سلول خاص نیست. واکنش‌های بازسازی^۱ که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند، موقعیت کربن‌های ۱ و ۲ اسکلت گلیسرول ۳-فسفات را تغییر می‌دهند. فسفاتیدیک اسید فسفاتاز سیتوزولی اسید فسفاتیدیک تولیدی در شبکه آندوپلاسمی را هیدرولیز نموده و تولید ۱،۲-دی‌آسیل-*sn*-گلیسرول می‌کند که به عنوان نقطه شاخه در سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها و فسفولیپیدها عمل می‌کند (شکل ۱۳-۱۸).

فسفولیپیدها با افزودن یک باز به اسید فسفاتیدیک سنتز می‌شوند

مسیر اصلی سنتز فسفاتیدیل‌کولین مستلزم تبدیل مرحله به مرحله کولین به فسفوکولین، CDP-کولین و فسفاتیدیل‌کولین می‌باشد. کولین آزاد به عنوان یک نیاز غذایی برای اکثر پستانداران از جمله انسان، توسط کولین کیناز به CDP-کولین فسفریله می‌شود (شکل



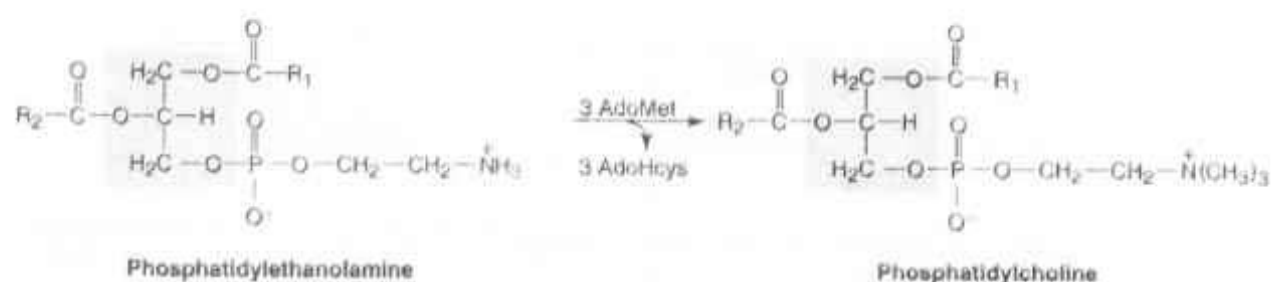
شکل ۱۴-۱۸ بیوسنتز CDP-کولین از کولین.



شکل ۱۵-۱۸ واکنش کولین فسفوترانسفراز.

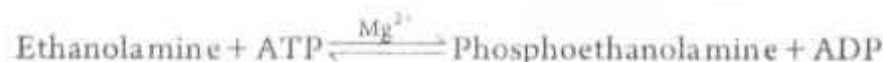
(۱۴-۱۸). فسفوکولین سیتیدیل ترانسفراز فسفوکولین را به CDP-کولین تبدیل می‌کند. پیروفسفات معدنی (PPi) محصول این واکنش است. سپس بخش فسفوکولین توسط کولین فسفوترانسفراز به کربن ۳ در ۲،۱-دی‌آسیل‌گلیسرول انتقال داده می‌شود (شکل ۱۵-۱۸). این مسیر اصلی برای سنتز دی‌پالمیتیل‌کولین در ریه می‌باشد.

مرحله محدودکننده - سرعت سنتز فسفاتیدیل‌کولین، واکنش سیتیدیل ترانسفراز است (شکل ۱۴-۱۸ را ببینید). این آنزیم با جابه‌جایی بین سیتوزول و شبکه آندوپلاسمی تنظیم می‌شود. شکل سیتوزولی غیرفعال است؛ با اتصال به غشاء ER، این آنزیم فعال می‌شود. جابه‌جایی سیتیدیل ترانسفراز از سیتوزول به شبکه آندوپلاسمی تحت تنظیم cAMP و آسیل‌کوآ چرب دارد. فسفریلاسیون قابل برگشت آنزیم توسط یک پروتئین کیناز وابسته به cAMP، سبب آزادسازی از غشاء و غیرفعال‌سازی آن می‌شود. با دفسفریلاسیون،



شکل ۱۶-۱۸ بیوسنتز فسفاتیدیل کولین از فسفاتیدیل اتانل آمین و S-آدنوزیل متیونین (AdoMet) به S-آدنوزیل هموسیتستین (AdoHcy).

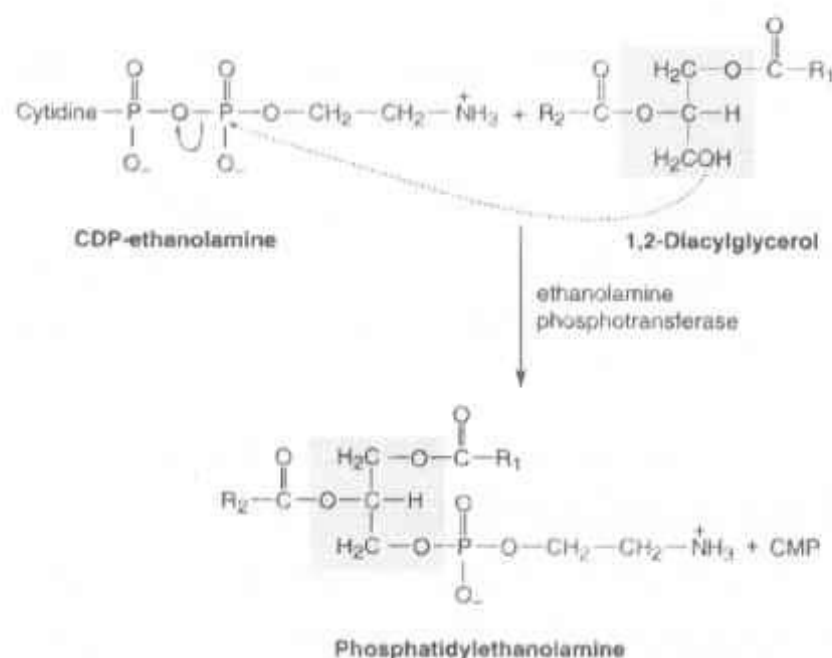
این آنزیم به غشاء ER اتصال یافته و فعال می‌شود. آسیل کوآهای چرب اتصال به شبکه اندوپلاسمی را تسریع می‌کنند. در کبد بیشتر فسفاتیدیل کولین با متیلاسیون تکراری فسفاتیدیل اتانل آمین تولید می‌شود. فسفاتیدیل اتانل آمین N-متیل ترانسفراز ER گروه‌های متیل را به شکل متوالی از S-آدنوزیل متیونین (AdoMet) انتقال می‌دهد (شکل ۱۶-۱۸). سنتز فسفاتیدیل اتانل آمین در کبد و مغز نیاز به اتانل آمین فسفوترانسفراز شبکه اندوپلاسمی دارد (شکل ۱۷-۱۸). CDP-اتانل آمین توسط اتانل آمین کیناز



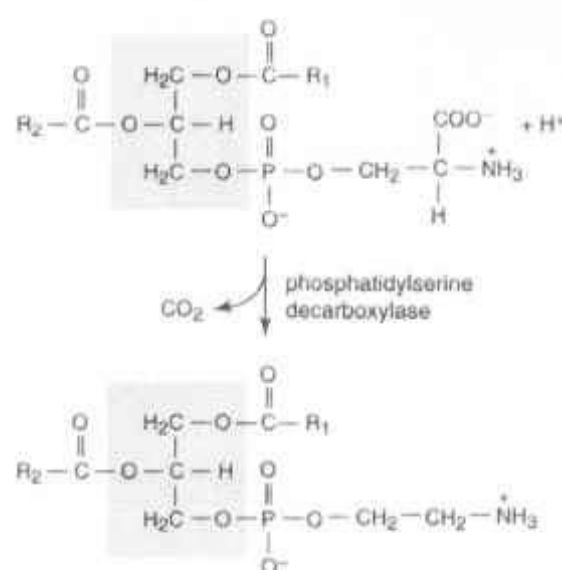
و فسفات اتانل آمین سیتیدیل ترانسفراز



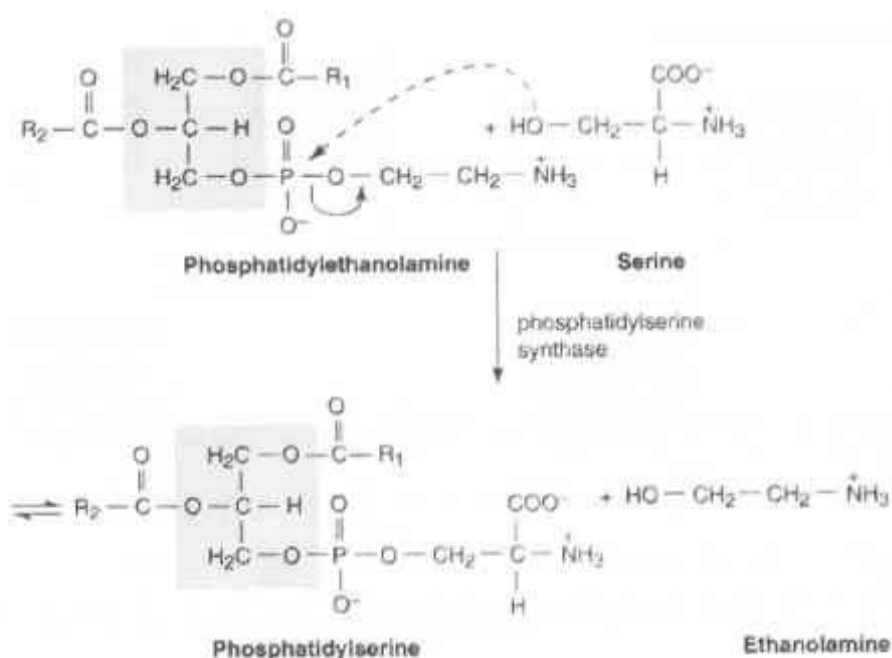
تولید می‌گردد. میتوکندری‌های کبدی همچنین فسفاتیدیل اتانل آمین را با دکربوکسیلاسیون فسفاتیدیل سرین تولید می‌کنند، ولی این یک راه فرعی است (شکل ۱۸-۱۸).



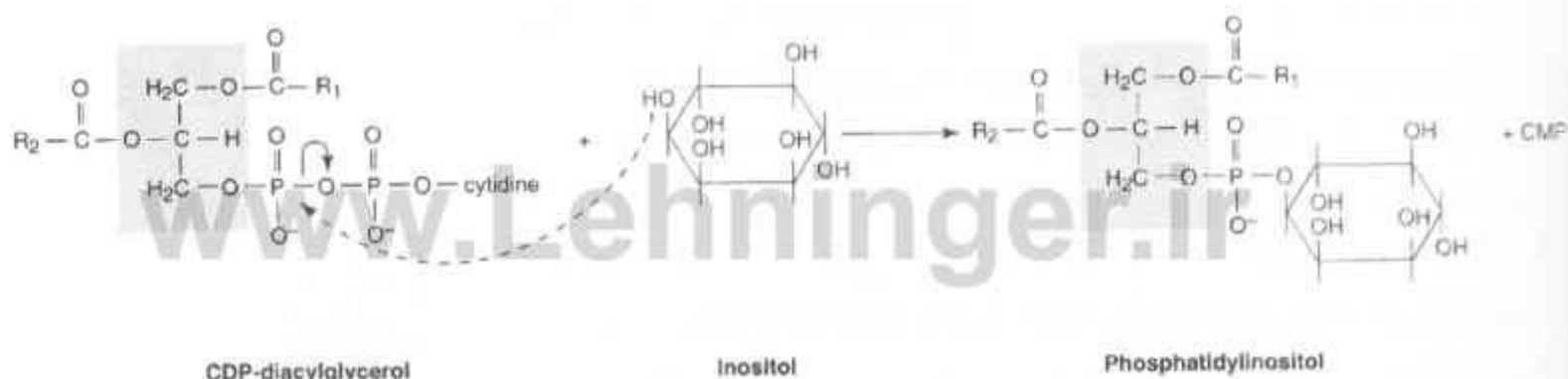
شکل ۱۷-۱۸ بیوسنتز فسفاتیدیل اتانل آمین از CDP-اتانل آمین و دی‌آسیل گلیسرول.



شکل ۱۸-۱۸ تولید فسفاتیدیل اتانل آمین با دکربو-کسیلاسیون فسفاتیدیل سرین.



شکل ۱۹-۱۸ بیوسنتز فسفاتیدیل سرین از سرین و فسفاتیدیل اتانل آمین از طریق تعویض باز.



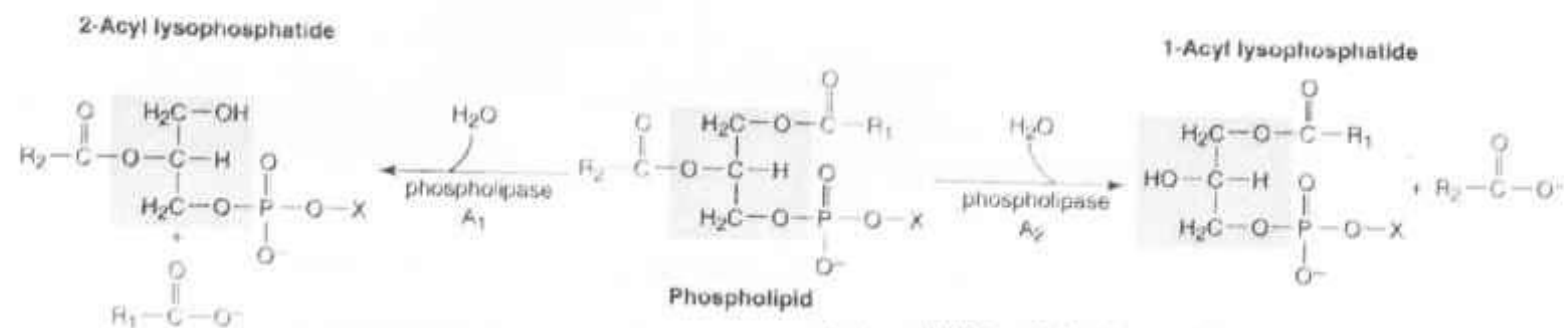
شکل ۲۰-۱۸ بیوسنتز فسفاتیدیل اینوزیتول.

منبع اصلی فسفاتیدیل سرین در بافت‌های پستانداران، تعویض باز^۱ است (شکل ۱۹-۱۸) که در آن گروه سرفس فسفاتیدیل اتانل آمین با سرین تعویض می‌شود. از آنجایی که تغییری در تعداد یا نوع پیوندها وجود ندارد، این واکنش قابل برگشت بوده و نیازی به ATP یا هر ترکیب پرانرژی دیگری ندارد. فسفاتیدیل اینوزیتول از طریق CDP-دی‌آسیل گلیسرول و میو-اینوزیتول آزاد توسط فسفاتیدیل اینوزیتول سنتاز در شبکه آندوپلاسمی ساخته می‌شود (شکل ۲۰-۱۸).

توزیع غیرقرینه اسیدهای چرب در فسفولیپیدها حاصل واکنش‌های بازسازی است

فسفولیپاز A₁ و فسفولیپاز A₂ در بسیاری از بافت‌ها وجود دارند و در بازسازی ساختمان‌های فسفولیپیدی اختصاصی در موقعیت‌های sn-1 و sn-2 عمل می‌کنند. بسیاری از آسید کوآ

1. Base exchange



شکل ۱۸-۲۱ واکنش‌هایی که توسط فسفولیپاز A_۱ و فسفولیپاز A_۲ کاتالیز می‌شوند.

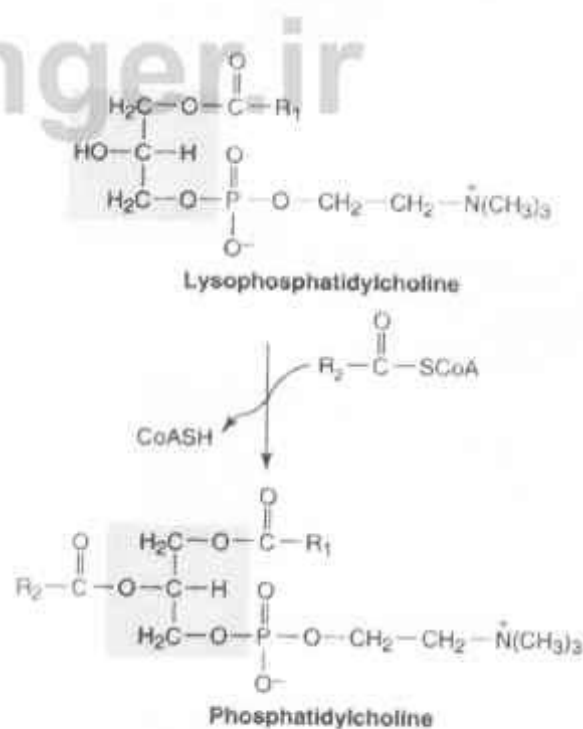
چرب ترانسفرازها و آنزیم‌های سنتز فسفولیپیدی فاقد ویژگی مورد نیاز برای توزیع اسیدهای چرب براساس آن چیزی می‌باشند که در بسیاری از فسفولیپیدهای بافتی وجود دارد. اسیدهای چرب موجود در موقعیت‌های sn-1 و sn-2 فسفولیپیدهای مختلف اغلب اسید چربی نیستند که طی واکنش‌های آمیل ترانسفراز ابتدایی به اسکلت گلیسرولی انتقال داده شدند. فسفولیپازهای A_۱ و A_۲ واکنش‌های نشان داده شده در شکل ۱۸-۲۱ را کاتالیز می‌کنند که در آنها X اشاره به گروه سر یک فسفولیپید دارد. محصولات فسفولیپیدی را لیزوفسفاتیید یا لیزوفسفولیپید می‌نامند.

در صورتی که لازم باشد تا یک سلول برخی اسیدهای چرب ناخواسته، نظیر اسید استئاریک در موقعیت sn-2 فسفاتیدیل کولین، را برداشت کند و آن را با اسید چرب غیراشباع‌تری نظیر اسید آراشیدونیک جایگزین کند، این جابه‌جایی می‌تواند با عمل فسفولیپاز A_۲ و به دنبال آن یک واکنش آسیلاسیون مجدد انجام شود. قراردادن اسید آراشیدونیک در موقعیت sn-2 در sn-2-لیزوفسفاتیید کولین می‌تواند با آسیلاسیون مستقیم با استفاده از آراشیدونیل کوآ توسط آراشیدونیل-کوآ ترانس آسیلاز (شکل ۱۸-۲۲) یا از فسفولیپید دیگر حاوی آراشیدونیل به طریق تعویض انجام شود که توسط لیزولسیتین: لسیتین آمیل ترانسفراز (LLAT) کاتالیز می‌گردد (شکل ۱۸-۲۳). از آنجایی که تغییری در تعداد یا ماهیت پیوندهای موجود در محصولات و واکنشگرها رخ نمی‌دهد، نیاز به ATP نمی‌باشد. آسیلاسیون مجدد لیزوفسفاتیید کولین از آسپل کوآ، راه اصلی بازسازی فسفاتیدیل کولین است.

لیزوفسفولیپیدها، به‌خصوص sn-1-لیزوفسفاتیید کولین نیز به عنوان یک منبع اسید چرب در واکنش‌های بازسازی عمل می‌کند. واکنش‌های درگیر در سنتز دی‌پالمیتیل کولین (سورفکتانت) از ۱-پالمیتیل-۲-اولنیل فسفاتیدیل کولین در شکل ۱۸-۲۴ نشان داده شده‌اند. توجه داشته باشید که sn-1-پالمیتیل لیزولسیتین، منبع اسید پالمیتیک در واکنش آسپل ترانسفراز تعویضی می‌باشد.

پلاسمالوژن‌ها از الکل‌های چرب سنتز می‌شوند

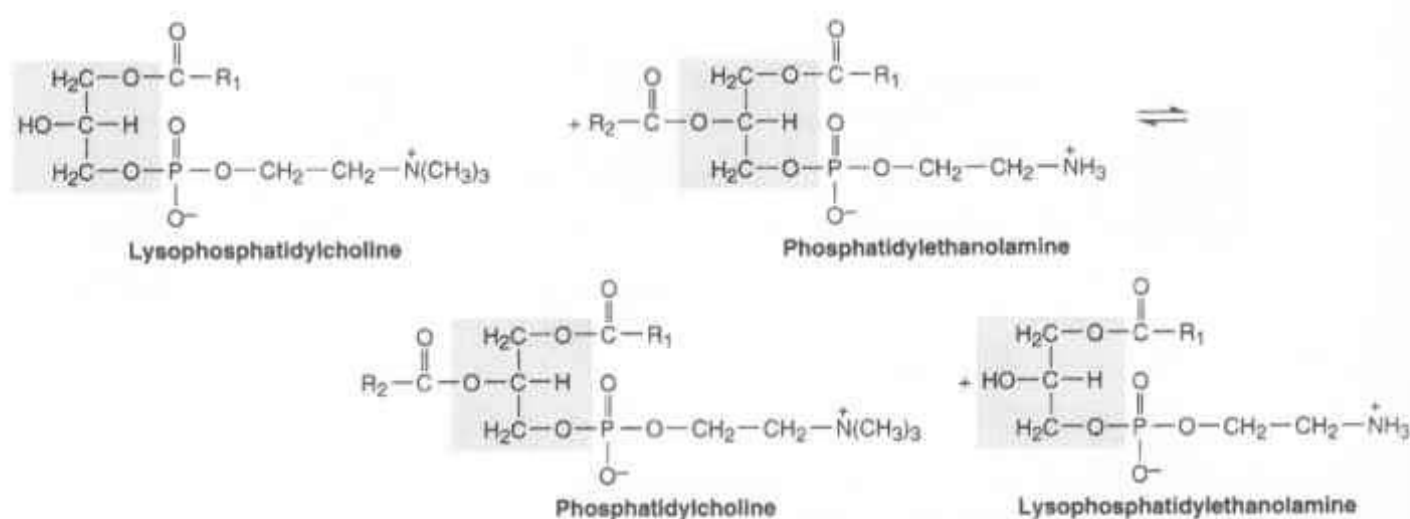
همان‌طور که در شکل ۱۸-۲۵ خلاصه شده است، فسفولیپیدهای اتری از DHAP، اسیدهای چرب زنجیر بلند و الکل‌های چرب زنجیر بلند سنتز می‌شوند. آسپل دی‌هیدروکسی استن



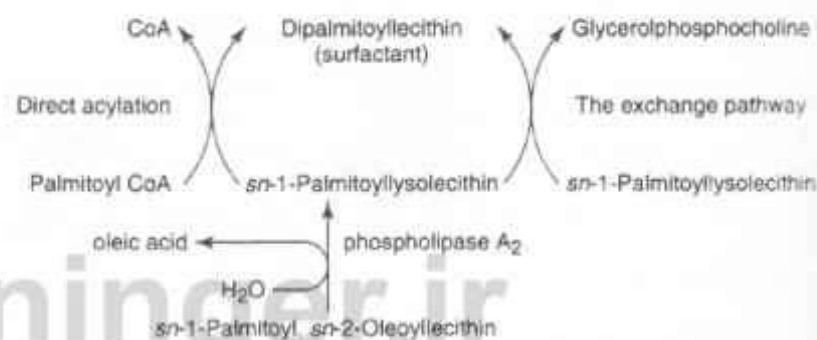
شکل ۱۸-۲۲ سنتز فسفاتیدیل کولین با آسیلاسیون

مجدد لیزوفسفاتیید کولین که در آن R_۲-C- اشاره به اسید آراشیدونیک دارد. این واکنش توسط آسپل-کوآ ۱-، آسپل گلیسرول-۳- فسفوکولین O- آسپل ترانسفراز کاتالیز می‌شود.

1. Lysolecithin:lecithin acyltransferase



شکل ۱۸-۲۳ تولید فسفاتیدیل کولین با تعویض لیزولسیتین که در آن $R_2-C(=O)-$ اشاره به اسید آراشیدونیک دارد.



شکل ۱۸-۲۴ دو مسیر بیوسنتز دی پالمیتیل لسیتین از sn-1 پالمیتیل لیزولسیتین.

فسفات توسط آسیل-کوآ: دی هیدروکسی استن فسفات آسیل ترانسفراز (آنزیم ۱) تولید می شود. پیوند اتري از طریق جابه جایی گروه $O-1$ -آسیل در آسیل دی هیدروکسی استن فسفات با یک الکل چرب زنجیر بلند توسط آلکیل دی هیدروکسی استن فسفات به وجود می آید (شکل ۱۸-۲۵ آنزیم ۲). این ستاز در داخل پراکسی زوم ها وجود دارد. ستز پلاسمالوژن با انتقال یک آسیل چرب زنجیر بلند از دهنده کوآ آن به موقعیت sn-2 در ۱-آلکیل-۲-لیزو-sn-گلیسرول-۳-فسفات تکمیل می شود (شکل ۱۸-۲۵، واکنش ۴). بیماران مبتلا به بیماری زل وگر^۱ فاقد پراکسی زوم بوده و قادر به ستز مقادیر کافی پلاسمالوژن نیستند (ارتباط بالینی ۱-۷ را ببینید).

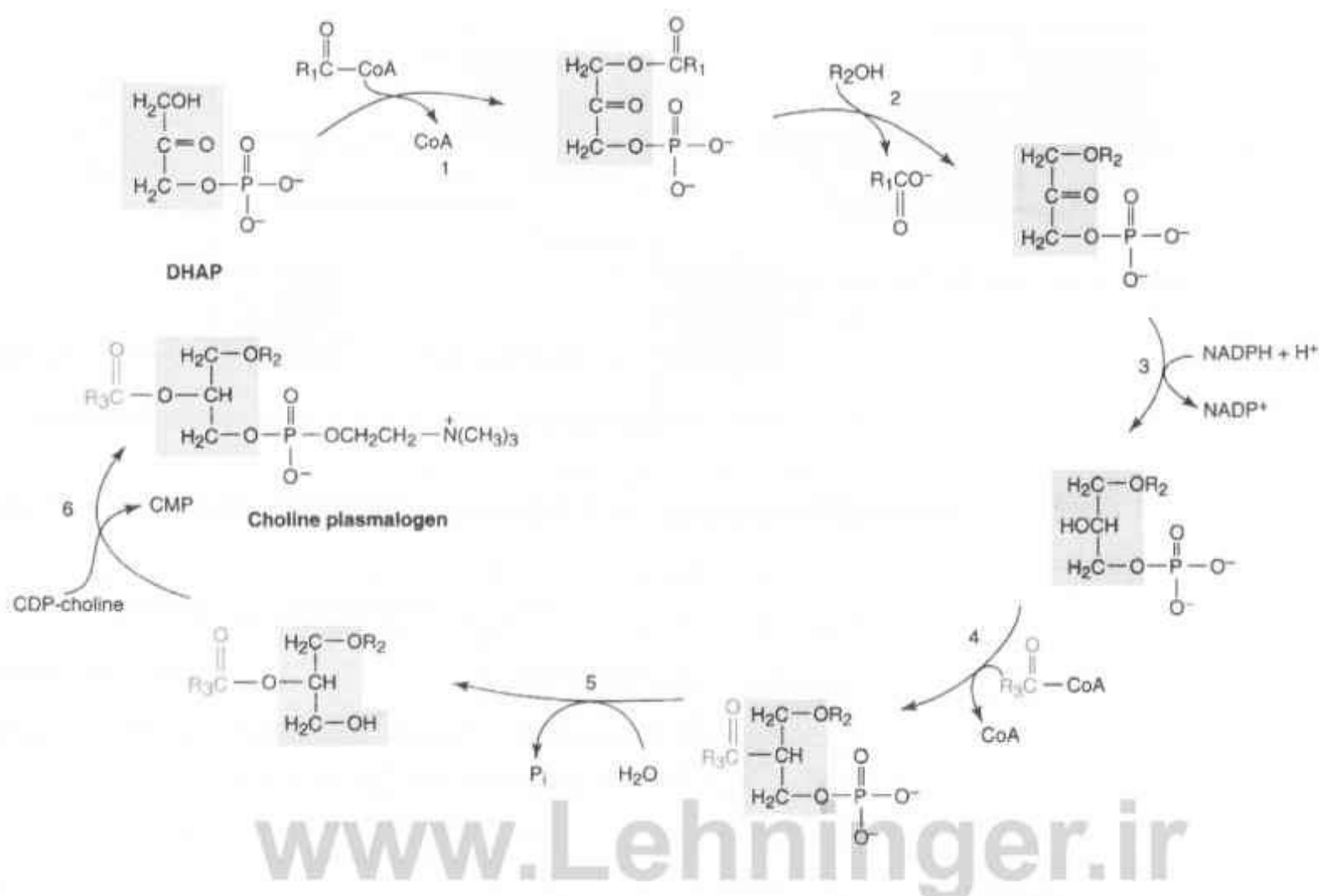
۱۸-۳ • کلسترول

کلسترول به اشکال آزاد و استریفیه انتشار وسیعی دارد

کلسترول یک ترکیب آلیسیکلیک^۲ است که اجزاء ساختمانی آن عبارتند از: (۱) هسته پرهیدروسیکلوپنتانوفن آنترن با چهار حلقه متصل به یکدیگر، (۲) یک گروه هیدروکسیل

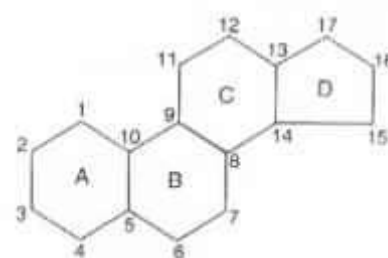
1. Zellweger disease

2. Alicyclic

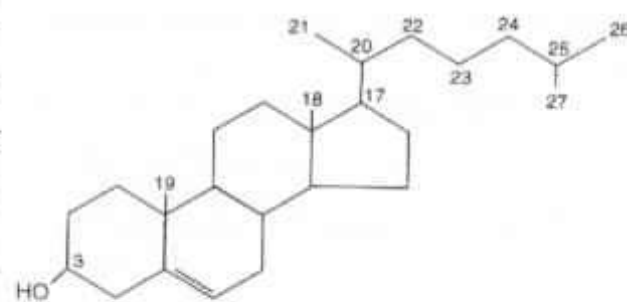


شکل ۲۵-۱۸ مسیر بیوسنتز پلاسمالوژن کولین از DHAP. (۱) آسیل کوآ؛ دی هیدروکسی استن فسفات آسیل ترانسفراز. (۲) آلکیل دی هیدروکسی استن فسفات سنتاز. (۳) NADPH: آلکیل دی هیدروکسی استن فسفات اکسیدوردوکتاز. (۴) آسیل کوآ، ۱-آلکیل-۲-لیزو-sn-گلیسرول-۳-فسفات آسیل ترانسفراز. (۵) ۱-آلکیل-۲-آسیل-sn-گلیسرول-۳-فسفات فسفو هیدرولاز. (۶) CDP-کولین: ۱-آلکیل-۲-آسیل-sn-گلیسرول کولین فسفو ترانسفراز. یک الکل چرب زنجیر - بلند است.

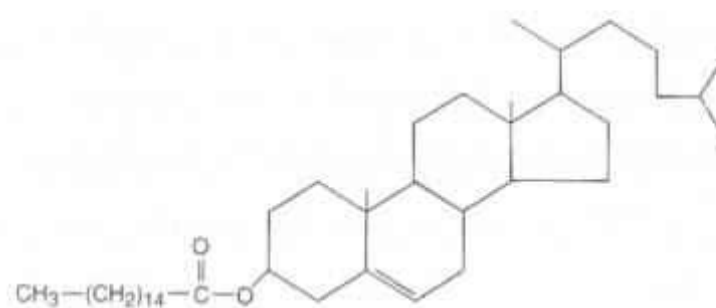
در کربن ۳، (۳) یک پیوند دوگانه بین کربن های ۵ و ۶، (۴) یک زنجیر هیدروکربنی هشت کربنه متصل به کربن ۱۷ در حلقه D، و (۵) یک گروه متیل متصل به کربن ۱۰ (با شماره کربن ۱۹) و یک گروه متیل دیگر متصل به کربن ۱۳ (با شماره کربن ۱۸) (اشکال ۲۶-۱۸ و ۲۷-۱۸). کلسترول حلالیت بسیار پایینی در آب دارد؛ در ۲۵°C، حد حلالیت آن حدود ۰.۲ mg/۱۰۰ dL یا ۴.۷ M μ می باشد. غلظت واقعی کلسترول موجود در پلاسمای افراد سالم معمولاً ۱۵۰ تا ۲۰۰ mg/dL است. این میزان تقریباً دو برابر غلظت طبیعی گلوکز خون است. این غلظت بالای کلسترول در خون احتمالاً به دلیل وجود لیپوپروتئین های پلاسمایی (اساساً LDL و VLDL) می باشد که مقدار زیادی کلسترول دارند (ص ۱۵۱). تنها ۳۰٪ کل کلسترول پلاسمایی آزاد (غیراستریفیه) است؛ بقیه شامل استر کلستریل می باشد که در آن یک اسید چرب زنجیر بلند، معمولاً اسید لینولیک، با گروه هیدروکسیل کربن ۳ حلقه A استری شده است. این ریشه اسید چرب موجب افزایش خاصیت آگریزی کلسترول می شود (شکل ۲۸-۱۸).



شکل ۲۶-۱۸ حلقه سیکلوپنتانوفن آنترن.



شکل ۲۷-۱۸ ساختمان کلسترول (5-cholesten-3β-ol).



شکل ۲۸-۱۸ ساختمان استر کلسترل (پالمیتیل).

کلسترول در همه جا وجود دارد و جزء ضروری غشاءهای سلولی پستانداران است؛ کلسترول در صفرا فراوان می باشد (غلظت طبیعی ۳۹۰ mg/dL که فقط ۴٪ آن استریفیه است). کلسترول آزاد به طور نسبی به دلیل خصوصیت دترژنتی فسفولیپیدهای موجود در صفرا که در کبد تولید می شوند (ص ۱۴۰۱)، محلول می گردد. اختلال مزمن در متابولیسم فسفولیپیدها در کبد منجر به رسوب سنگ های صفراوی غنی از کلسترول در مجرای صفراوی می شود. کلسترول صفرا سبب حفاظت غشاءهای صفراوی در برابر اثر تحریک کننده یا آسیب رسان املاح صفراوی می شود. کلسترول همچنین پیش ساز ویتامین D است (ص ۱۴۱۷). کلسترول کل در آزمایشگاه بالینی با روش لیبرمن - بورچارد^۱ اندازه گیری می شود.^۲ نسبت کلسترول آزاد و استریفیه با کروماتوگرافی گاز - مایع یا کروماتوگرافی مایع با فشار بالا (HPLC) معکوس تعیین می گردد.

کلسترول یک جزء غشایی و پیش ساز املاح صفراوی و هورمون های استروئیدی است

کلسترول از غذا مشتق می شود و یا در تمامی سلول ها از ابتدا^۳ سنتز می شود. کلسترول استرول اصلی در انسان است و یکی از اجزاء تمامی غشاءها می باشد. کلسترول به خصوص در ساختمان های میلینه مغز و سیستم عصبی مرکزی فراوان است، ولی به مقادیر کم در غشاء خارجی میتوکندری نیز وجود دارد (ص ۶۲۵). برخلاف پلاسما که بیشتر کلسترول آن از نوع استریفیه است، کلسترول موجود در غشاءهای سلولی به شکل آزاد می باشد. ساختمان حلقوی کلسترول نمی تواند در انسان به CO₂ و آب متابولیزه شود. دفع کلسترول از طریق کبد و کیسه صفرا و به داخل روده به شکل اسیدهای صفراوی است. کلسترول پیش ساز بلا فصل اسیدهای صفراوی تولیدی در کبد است؛ این ترکیبات به جذب تری آسیل گلیسرول ها و ویتامین های محلول در چربی غذایی کمک می کنند (ص ۱۳۹۷).

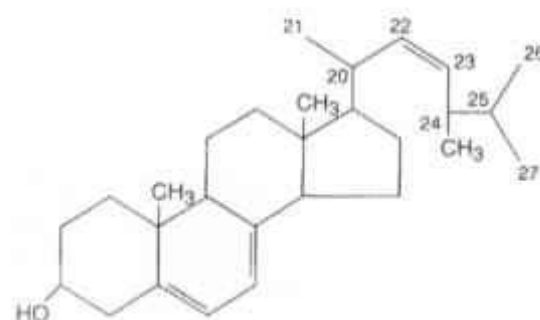
کلسترول پیش ساز هورمون های استروئیدی مختلفی (ص ۱۲۱۶) شامل پروژسترون، کورتیکو استروئیدها (کورتیکوسترون، کورتیزول و کورتیزون)، آلدوسترون، و هورمون های جنسی استروژن و تستوسترون است. با وجود اینکه تمامی هورمون های استروئیدی از نظر ساختمانی

1. Lieberman-Burchard

۲. سال ها است که از روش لیبرمن - بورچارد در آزمایشگاه های بالینی برای اندازه گیری کلسترول استفاده می شود. در حال حاضر بیشتر از روش آنزیمی کلسترول اکسیداز استفاده می شود. مترجم

3. De novo

با کلسترول ارتباط دارند و از نظر بیوشیمیایی از آن سنتز می‌شوند، ولی خصوصیات فیزیولوژیکی بسیار متفاوتی دارند. اسکلت هیدروکربنی کلسترول در استرول‌های گیاهی، برای مثال ارگوسترول (شکل ۱۸-۲۹)، پیش‌سازی برای ویتامین D، که در پوست توسط تشعشع ماوراءبنفش به ویتامین D₂ تبدیل می‌شود (ص ۱۴۱۷)، نیز وجود دارد.



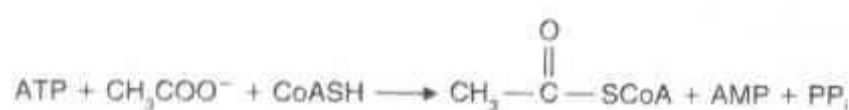
شکل ۱۸-۲۹ ساختمان ارگوسترول.

کلسترول از استیل کوآ سنتز می‌شود

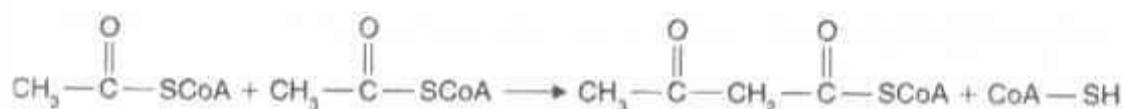
با وجود اینکه سنتز کلسترول واقعاً در تمامی سلول‌ها انجام می‌شود، بیشترین ظرفیت این سنتز در کبد، روده، کورتکس آدرنال و بافت‌های مربوط به تولیدمثل وجود دارد. تمامی اتم‌های کربن کلسترول از استات مشتق می‌شوند. قدرت احیاءکنندگی به شکل NADPH عمدتاً توسط گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز و ۶- فسفوجلوتونات دهیدروژناز مسیر سنتز هگزوز منوفسفات فراهم می‌گردد (ص ۸۷۶). سنتز کلسترول در سیتوزول و شبکه آندوپلاسمی رخ داده و بیشتر از هیدرولیز پیوندهای تیواستری پراترزی استیل کوآ و پیوندهای فسفوانیدریدی ATP فراهم می‌شود.

اسید موالونیک یک ترکیب واسطه کلیدی است

اولین مرحله بی‌همتا در سنتز کلسترول، تولید اسید موالونیک از استیل کوآ می‌باشد. چندین منبع برای استیل کوآ وجود دارد: (۱) β -اکسیداسیون اسیدهای چرب (ص ۹۳۴)، (۲) اکسیداسیون اسیدهای آمینه کتوزنیک نظیر لوسین و ایزولوسین (ص ۱۰۴۴) و (۳) واکنش پیرووات دهیدروژناز. استات با مصرف ATP توسط استوکیناز یا استات تیوکیناز به استیل کوآ تبدیل می‌گردد.

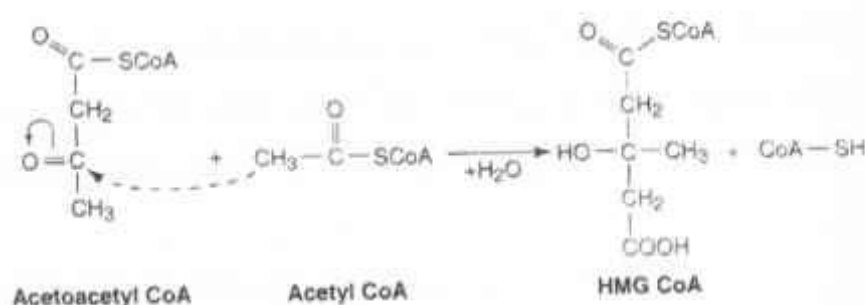


همانند مسیر تولید اجسام کتون (ص ۹۴۰)، دو ملکول استیل کوآ توسط استواسیتیل-کوآ تیولاز (استیل-کوآ:استیل-کوآ استیل ترانسفراز) با یکدیگر ترکیب شده و تولید استواسیتیل کوآ می‌کند:



تولید پیوند کربن-کربن در استواسیتیل کوآ با توجه به تجزیه یک پیوند تیواستری و تولید کوآنزیم A، از نظر انرژی کمک می‌باشد.

ملکول سوم استیل کوآ برای تولید ترکیب شاخه‌دار ۳-هیدروکسی ۳-متیل گلوئاریل-کوآ (HMG-CoA) (شکل ۱۸-۳۰) توسط HMG-CoA سنتاز (۳-هیدروکسی ۳-متیل گلوئاریل-

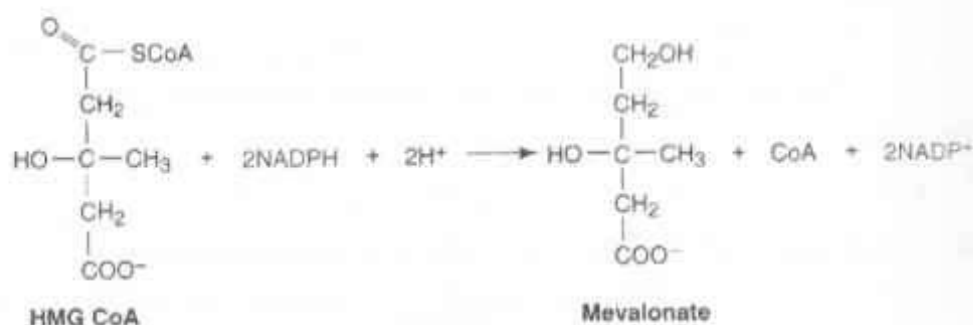


شکل ۳۰-۱۸ واکنش HMG-CoA سنتاز.

کوآ:استواستیل - کوآ (لیاز) مورد استفاده قرار می‌گیرد. سلول‌های پارانئیمی کبد یک شکل سیتوزولی HMG CoA سنتاز را برای سنتز کلسترول و شکل دیگری از آن را در میتوکندری برای سنتز اجسام کتون‌ی دارند (ص ۹۴۰). این آنزیم یک واکنش کندانساسیون آلدول بین کربن متیل از استیل کوآ و گروه β -کربونیل از استواستیل کوآ را همراه با هیدرولیز پیوند تیواستری کاتالیز می‌کند. پیوند تیواستری ابتدایی استواستیل کوآ سالم باقی می‌ماند. HMG CoA همچنین طی تجزیه اکسیداتیو اسید آمینه شاخه‌دار لوسین، از طریق ترکیبات واسطه ۳-متیل کروتونیل کوآ تولید می‌شود (ص ۱۰۴۴).

اسید موالونیک از HMG CoA توسط آنزیم HMG-CoA ردوکتاز (موالونات: NADP^+ اکسیدوردوکتاز) موجود در شبکه آندوپلاسمی تولید می‌شود که نیاز مطلق به NADPH دارد (شکل ۳۱-۱۸). طی این احیاء دو ملکول NADPH مصرف می‌شود که نتیجه آن هیدرولیز پیوند تیواستری HMG CoA و تولید گروه الکلی نوع اول موالونات می‌باشد. این احیاء غیرقابل برگشت بوده و تولید (R)-(+)-موالونات می‌کند. HMG-CoA ردوکتاز واکنش محدودکننده - سرعت را در مسیر بیوسنتز کلسترول کاتالیز می‌کند. این آنزیم یک پروتئین داخلی غشاء شبکه آندوپلاسمی است که دومن کاتالیتیک انتهایی کربوکسیل آن به داخل سیتوزول امتداد دارد. فسفریلاسیون HMG-CoA ردوکتاز سبب کاهش فعالیت کاتالیتیک (V_{\max}) شده و با افزایش آن نسبت به پروتئولیز، سبب افزایش تخریب آن می‌گردد. افزایش کلسترول داخل سلولی سبب تحریک فسفریلاسیون HMG-CoA ردوکتاز می‌شود.

نقش مرکزی HMG-CoA ردوکتاز در هومئوستاز کلسترول را می‌توان براساس اثر بخشی یک خانواده از داروها تحت عنوان استاتین‌ها^۱ دریافت که برای کاهش میزان کلسترول پلاسمایی مورد استفاده قرار می‌گیرند. استاتین‌ها (برای مثال، لوواستاتین^۲، پراواستاتین^۳،



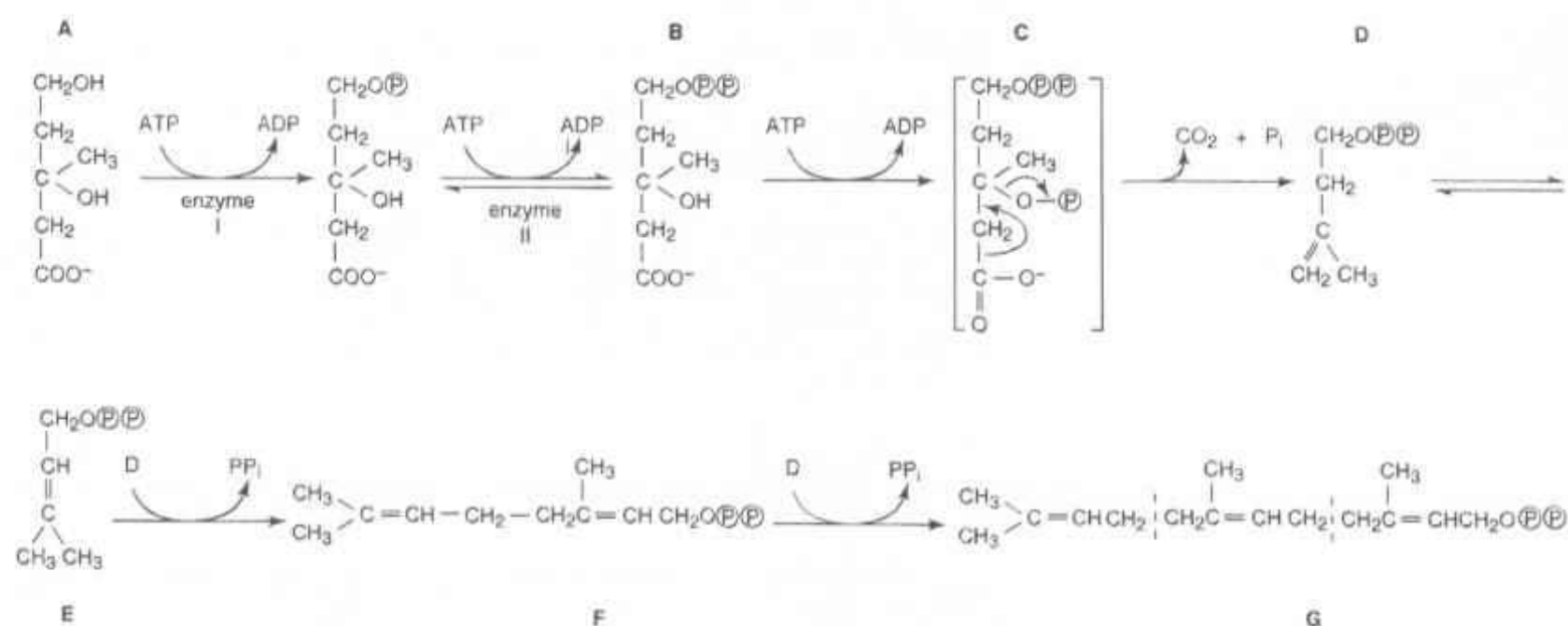
شکل ۳۱-۱۸ واکنش HMG-CoA ردوکتاز.

فلوواستاتین^۱، سری‌واستاتین^۲، اتورواستاتین^۳، سیمواستاتین^۴ فعالیت HMG-CoA رادوکتاز را به خصوص در کبد مهار نموده و معمولاً سبب کاهش میزان کل کلسترول و LDL-کلسترول پلاسمایی تا ۵۰٪ می‌شوند.

اسید موالونیک پیش‌سازی برای فارنسیل پیروفسفات

واکنش‌هایی که موالونات را به فارنسیل پیروفسفات تبدیل می‌کنند، در شکل ۱۸-۳۲ خلاصه شده‌اند. انتقال مرحله به مرحله گروه فسفات انتهایی از دو ملکول ATP به موالونات (A) جهت تولید ۵-پیروفسفوموالونات (B) توسط موالونات کیناز (آنزیم I) و فسفوموالونات کیناز (آنزیم II) کاتالیز می‌شود. دکربوکسیلاسیون ۵-پیروفسفوموالونات توسط پیروفسفوموالونات دکربوکسیلاز همراه با تولید ۳-ایزوپنتیل پیروفسفات (D) می‌باشد. در این واکنش وابسته به ATP، تولید ADP، P_i و CO_2 می‌شود. معتقدند که دکربوکسیلاسیون -دهیدراتاسیون از طریق ترکیب واسطه ۳-فسفوموالونات ۵-پیروفسفات (C) پیشرفت می‌کند. ایزوپنتیل پیروفسفات طی یک واکنش برگشت پذیر توسط ایزوپنتیل پیروفسفات ایزومراز به ایزومر آلیلی خود، یعنی ۳،۳-دی‌متیل آلیل پیروفسفات (E)، تبدیل می‌شود. ترکیب ۳،۳-دی‌متیل آلیل پیروفسفات (E) و ۳-ایزوپنتیل پیروفسفات (D) همراه با تولید ژرانیل پیروفسفات (F) می‌باشد.

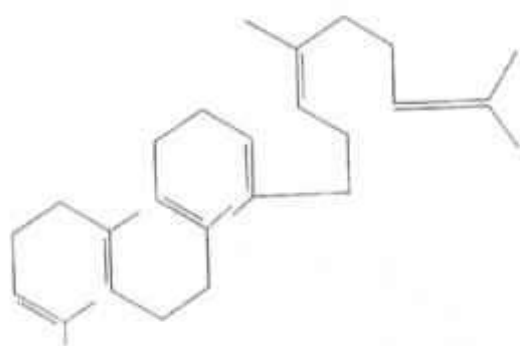
ترکیب مرحله به مرحله سه واحد ایزوپنتیل ۵ کربنه در جهت تولید فارنسیل پیروفسفات ۱۵ کربنه (G) توسط آنزیم سیتوزولی پرنیل ترانسفراز تحت عنوان ژرانیل ترانسفراز کاتالیز می‌گردد.



شکل ۱۸-۳۲ تشکیل فارنسیل پیروفسفات (F) از موالونات (A). خطوط نقطه چین ملکول‌ها را به واحدهای مشتق از ایزوپرنوئید تقسیم می‌کند. D عبارتست از ۳-ایزوپنتیل پیروفسفات.

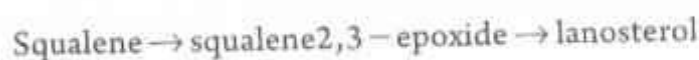
1. Fluvastatin
2. Cerivastatin
3. Atorvastatin
4. Simvastatin

کلسترول از طریق اسکوالن از فارنسیل پیروفسفات تولید می‌شود

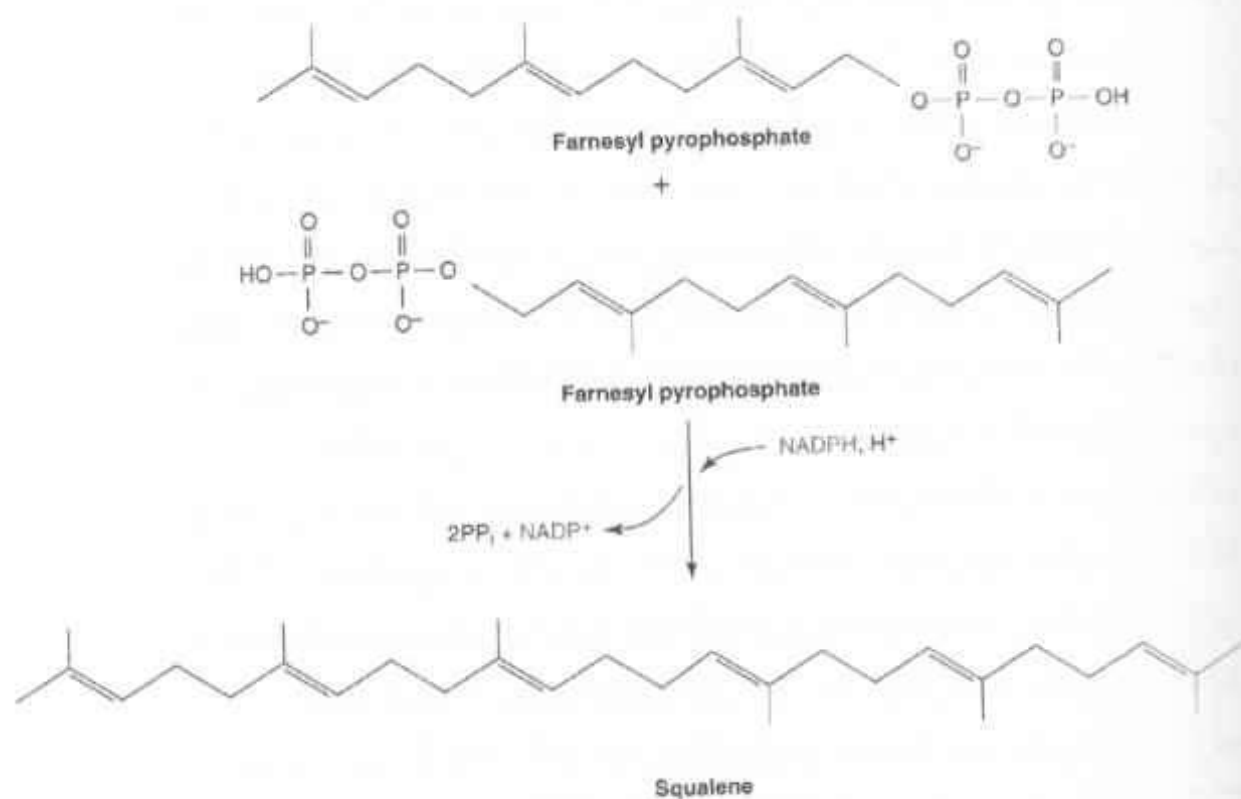


شکل ۱۸-۳۴ ساختمان اسکوالن (۳ کربنه).

آخرین مراحل سنتز کلسترول مستلزم اتصال «سر به سر» دو ملکول فارنسیل پیروفسفات در جهت تولید اسکوالن و نهایتاً حلقوی شدن اسکوالن در جهت تولید کلسترول می‌باشند. تولید ملکول ۳۰ کربنه اسکوالن (شکل ۱۸-۳۳) توسط اسکوالن سنتاز شبکه آندوپلاسمی همراه با آزادسازی دو گروه پیروفسفات است و نیاز به NADPH دارد. احتمالاً چندین ترکیب واسطه وجود دارد. با چرخش حول پیوندهای کربن-کربن، کونفورماسیون اسکوالن نشان داده شده در شکل ۱۸-۳۴ را می‌توان به دست آورد. توجه داشته باشید که شکل کلی اسکوالن شبیه شکل کلسترول است و اسکوالن فاقد اتم‌های اکسیژن می‌باشد. سنتز کلسترول از اسکوالن توسط اسکوالن سیکلاز از طریق ترکیب واسطه لانوسترول پیشرفت می‌کند که سیستم حلقوی چهارحلقه‌ای اتصال یافته و یک زنجیر جانبی هشت کربنه را دارد:

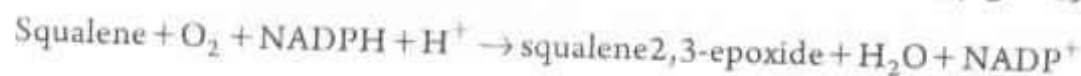


آنزیم موجود در ER که این واکنش را کاتالیز می‌کند، دوکاره بوده و حاوی فعالیت اپوکسیدازی یا منواکسیژنازی و یک فعالیت سیکلازی (لانوسترول سیکلاز) است. طی حلقوی شدن اسکوالن، تعداد زیادی پیوند کربن-کربن به یک شکل هماهنگ تولید می‌شود که در (شکل ۱۸-۳۵) نشان داده شده است. گروه OH لانوسترول به سمت بالایی صفحه حلقه A است؛ یعنی، در موقعیت β می‌باشد. در این توالی واکنش، یک گروه OH به کربن ۳ اضافه شده و دو گروه متیل متحمل تغییر شده و یک پروتون حذف می‌شود.

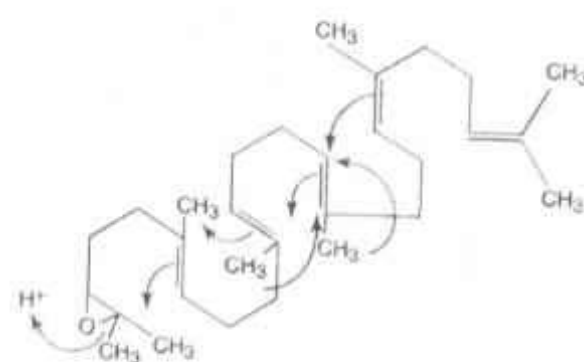


شکل ۱۸-۳۳ تولید اسکوالن از دو ملکول فارنسیل پیروفسفات.

حلقوی شدن با تولید اپوکسید بین کربن ۲ و کربن ۳ آینده کلسترول شروع شده و برای تولید این اپوکسید نیاز به مصرف NADPH می باشد.

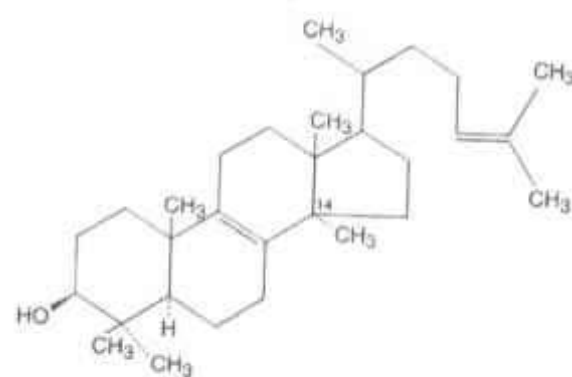


هیدروکسیلاسیون در کربن ۳ سبب آغاز حلقوی شدن اسکوالن به لانوسترول می شود (شکل ۱۸-۳۵). تبدیل لانوسترول به کلسترول نیاز به مراحل متعدد و چندین آنزیم دارد که به خوبی شناخته نشده اند. این واکنش ها عبارتند از: (۱) برداشت گروه متیل متصل به کربن ۱۴، (۲) برداشت دو گروه متیل متصل به کربن ۴، (۳) جابه جایی پیوند دوگانه از کربن ۸ به کربن ۵، و (۴) احیاء پیوند دوگانه بین کربن ۲۴ و کربن ۲۵ در زنجیر جانبی (شکل ۱۸-۳۶).



Squalene 2,3-epoxide

cyclase



Lanosterol

شکل ۱۸-۳۵ تبدیل اسکوالن ۳،۲-اپوکسید به لانوسترول

لیپوپروتئین های پلاسمایی

خون حاوی تری آسید گلیسرول ها، کلسترول، و استرهای کلستریل با غلظتی بیش از میزان حلالیت آنها در آب می باشد. لیپیدهای خون از طریق قرارگیری در داخل ساختمان های ماکرومولکولی به نام لیپوپروتئین ها، به شکل محلول نگه داشته شده یا حداقل به طور کامل پخش می شوند. لیپوپروتئین های پلاسمایی متابولیسم لیپید و انتقال لیپیدها بین بافت ها را تسهیل می کنند. پنج کلاس لیپوپروتئینی اصلی وجود دارد: لیپوپروتئین با چگالی بالا^۱ (HDL)، لیپوپروتئین با چگالی پایین^۲ (LDL)، لیپوپروتئین با چگالی متوسط^۳ (IDL)، لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین^۴ (VLDL) و شیلومیکرون ها^۵. خصوصیات فیزیکی این کلاس ها در جدول ۱۳-۳ و ترکیب لیپیدی آنها در جدول ۱۵-۳ آورده شده است. تمامی آنها حاوی فسفولیپیدها و یک یا چند پروتئین به نام آپوپروتئین می باشند؛ ۱۰ آپوپروتئین معمول وجود دارد (جدول ۱-۱۸).

لیپوپروتئین ها وزیکول هایی هستند که توسط آنها کلسترول و استرهای آن به همراه تری آسید گلیسرول ها در داخل بدن انتقال داده می شوند. برای مثال، یکی از اعمال LDL در تحویل کلسترول به بافت های محیطی است که نیاز به کلسترول برای تولید غشاء یا سنتز هورمون های استروئیدی دارند. کلسترولی که از بافت های محیطی به کبد حمل می شود و کلسترول موجود در شیلومیکرون ها سنتز کلسترول کبدی را تنظیم می کنند (شکل ۱۸-۳۷). برعکس، HDL که غنی از کلسترول است ولی تری گلیسرید کمی دارد، کلسترول را از محیط به کبد می برد تا در آنجا به صورت کلسترول و یا بعد از تبدیل به املاح صفراوی، دفع شود. VLDL و شیلومیکرون در انتقال تری آسید گلیسرول ها جهت تولید انرژی (برای مثال، عضله) یا جهت ذخیره سازی (برای مثال، سلول های چربی) نقش دارند.

لیپوپروتئین های پلاسمایی سوسترهایی برای چندین آنزیم موجود در خون هستند. لیپوپروتئین لیپاز از طریق اتصال به پروتئوگلیکان های هیپران سولفات به سطح مجرای اندوتلیوم

1. High-density lipoproteins

2. Low-density lipoproteins

3. Intermediate-density lipoproteins

4. Very low-density lipoproteins

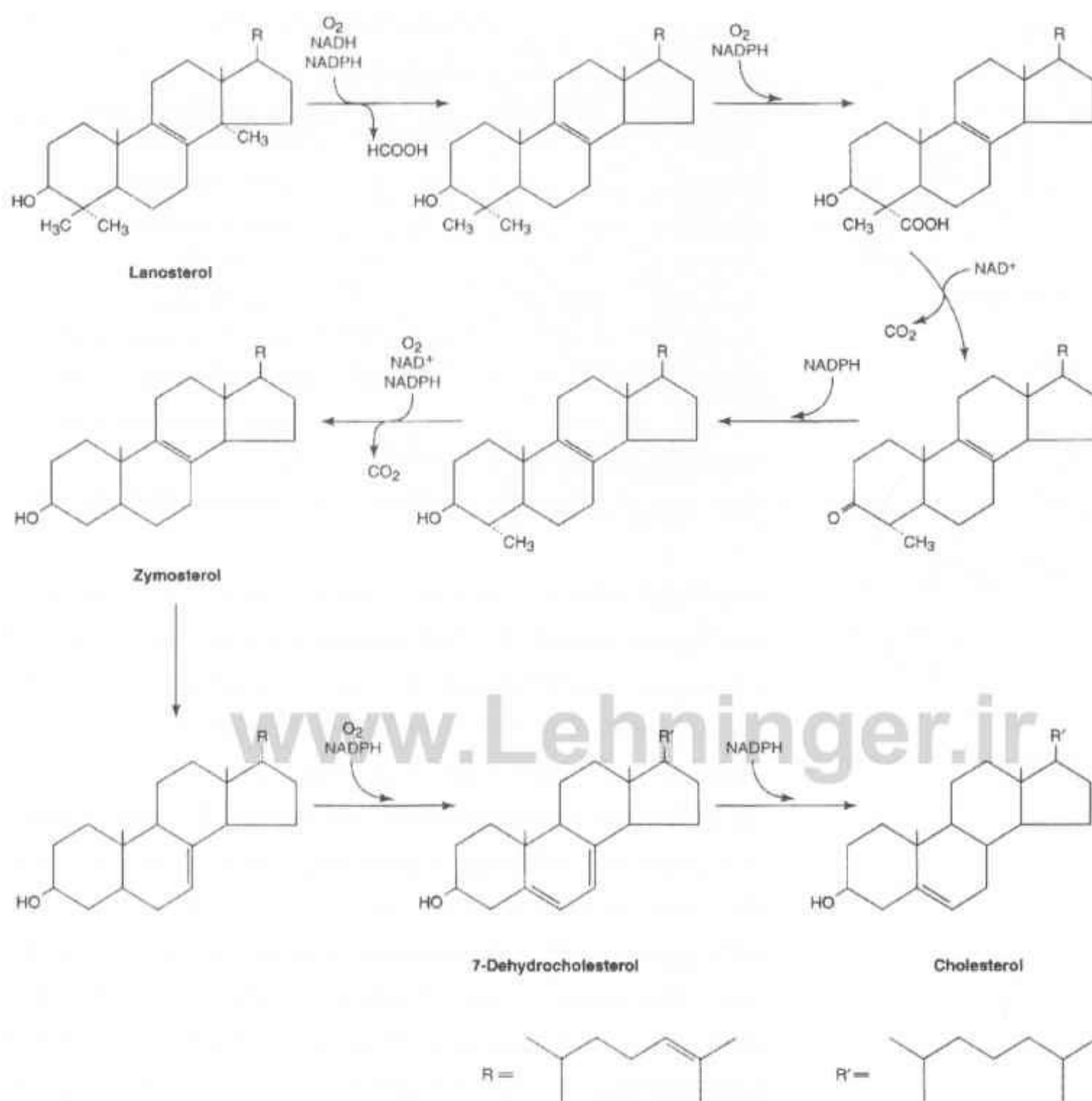
5. Chylomicrons

جدول ۱۸-۱ • آپوپروتئین‌های مربوط به لیپوپروتئین‌های انسانی

توزیع لیپوپروتئینی	غلظت پلاسمایی		آپولیپوپروتئین
	($g L^{-1}$)	وزن ملکولی	
Chylomicrons, HDL	۱.۰-۱.۲	۲۸,۰۰۰	ApoA-I
Chylomicrons, HDL	۰.۳-۰.۵	۱۷,۰۰۰	ApoA-II
Chylomicrons, HDL	۰.۱۵-۰.۱۶	۴۶,۰۰۰	ApoA-IV
Chylomicrons	۰.۰۳-۰.۰۵	۲۶۴,۰۰۰	ApoB-48
VLDL, IDL, LDL	۰.۷-۱.۰	۵۱۲,۰۰۰	ApoB-100
Chylomicrons, VLDL, HDL	۰.۰۴-۰.۰۶	۷,۰۰۰	ApoC-I
Chylomicrons, VLDL, HDL	۰.۰۳-۰.۰۵	۹,۰۰۰	ApoC-II
Chylomicrons, VLDL, HDL	۰.۱۲-۰.۱۴	۹,۰۰۰	ApoC-III
HDL	۰.۰۶-۰.۰۷	۳۳,۰۰۰	ApoD
Chylomicrons, VLDL, IDL, HDL	۰.۰۳-۰.۰۵	۳۸,۰۰۰	ApoE

عروقی متصل می‌باشد و تری‌آسیل‌گلیسرول‌های موجود در VLDL و شیلومیکرون را هیدرولیز می‌کند. این آنزیم توسط آپولیپوپروتئین C-II (آپو C-II) و توسط هپارین آزاد شده از ماست سل‌ها و سلول‌های سیستم ماکروفاژ/ریکولوآندوتلیال فعال می‌شود. سپس اسیدهای چرب آزاد شده توسط لیپوپروتئین لیپاز می‌توانند توسط سلول‌ها برداشت و به طریق β -اکسیداسیون اکسیده شوند، در داخل فسفولیپیدها برای همایش غشاء قرار داده شوند، و یا به صورت تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها در داخل سلول‌های چربی ذخیره شوند. این اسیدهای چرب در غدد پستانی وارد شیر می‌شوند. هیدرولیز تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها همچنین منجر به آزادسازی فسفولیپیدها، کلسترول آزاد و آپولیپوپروتئین‌های قابل تعویض موجود در لایه سطحی و انتقال آنها به سایر لیپوپروتئین‌های موجود در گردش خون، به خصوص HDL، می‌گردد. وقتی ذرات شیلومیکرون بخش مرکزی حاوی تری‌آسیل‌گلیسرول خود را از دست می‌دهند، به باقیمانده‌های شیلومیکرون کوچک‌تر تبدیل می‌شوند که مقادیر بیشتر استرهای کلستریل را دارند و بعد از اتصال به گیرنده‌های اختصاصی موجود در غشاءهای کبدی، آندوسیتوز شده و در داخل کبد کاتابولیزه می‌شوند (شکل ۳۷-۱۸). به طور واضح، لیپو-پروتئین‌ها ساختمان و ترکیب پویایی دارند.

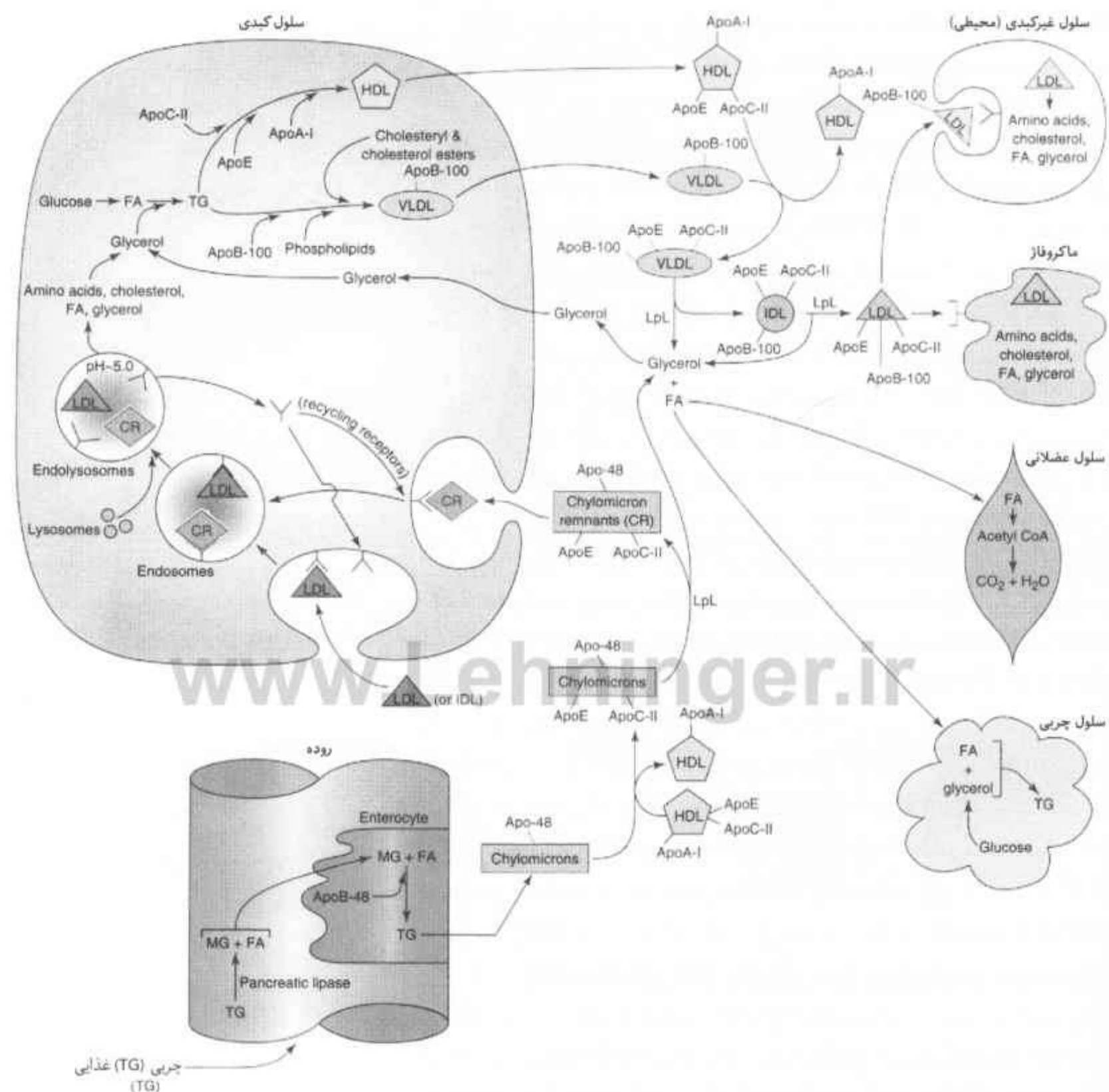
کبد و روده کوچک محل‌های اصلی سنتز اجزاء آپوپروتئینی می‌باشند. برای مثال، آپو B-48 در روده تولید می‌شود، در حالی که آپو B-100 اساساً در سلول‌های کبدی سنتز می‌شود. یک کدون توقف ایجاد شده در mRNA آپو B در داخل روده سبب خاتمه ترجمه ۴۸٪ کل طول این ملکول mRNA می‌شود. آپو B-48 طی دوره هضم چربی سنتز شده و صرف تولید شیلومیکرون‌ها می‌شود. آپو B-100 برای تولید VLDL مصرف می‌شود. اسیدهای



شکل ۳۶-۱۸ تبدیل لانوسترول به کلسترول.

چرب موجود در تری آسیل گلیسرول های ذرات VLDL تازه تولید از قندها، به خصوص گلوکز، بعد از اکسیداسیون آنها به استیل-کوآ، یا از استات مشتق از اکسیداسیون اتانل، سنتز می گردند. VLDL استرهای کلستریل تازه سنتز را در کبد و همچنین از سایر لیپوپروتئین ها در گردش خون دریافت می کند. در گردش خون، انتقال خالص استر کلستریل و تری آسیل-گلیسرول ها بین HDL و VLDL و LDL توسط پروتئین انتقالی استر کلستریل^۱ (CETP) تسهیل

1. Cholesteryl ester transfer protein



شکل ۳۷-۱۸ اعضاء و مسیرهای درگیر در متابولیسم لیپوپروتئین‌ها، FA، اسید چرب، TG، تری‌آسیل‌گلیسرول (تری‌گلیسرید)، HDL، لیپوپروتئین با چگالی بالا، LDL، لیپوپروتئین با چگالی پایین، IDL، لیپوپروتئین با چگالی متوسط، VLDL، لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین، LpL، لیپوپروتئین لیپاز، apo-، آپولیپوپروتئین.

تسهیل می‌شود. CETP در پلاسما همراه با HDL می‌باشد. CETP در سلول‌های کبدی و سلول‌های چربی ستر و ترشح می‌شود و بیان آن توسط هیپرکلسترولمی ناشی از غذا تحریک می‌گردد. لیپوپروتئین لیپاز (LpL) VLDL را به لیپوپروتئین با چگالی متوسط (IDL) و سپس با لیپولیز مقادیر بیشتر تری‌آسیل‌گلیسرول، به LDL تبدیل می‌کند (شکل ۳۷-۱۸).

HDL اساساً در کبد و به میزان کمتر در زوده سنتز می شود و یک فعالیت بی همتا از این نظر دارد که ذخیره آپو E و آپو C-II می باشد؛ آپو C-II فعال کننده لیپوپروتئین لیپاز است. HDL به صورت آپوپروتئین A-I فاقد فسفولیپید و تری آسید گلیسرول ترشح می شود. HDL تبادل آپوپروتئین ها و لیپیدها بین لیپوپروتئین های مختلف را در خون تنظیم می کند. ذرات HDL آپو E و آپو C-II را به ذرات شیلومیکرون و VLDL می دهند. وقتی تری آسید گلیسرول ها به طور وسیعی در ذرات شیلومیکرون و VLDL هیدرولیز شدند، این لیپوپروتئین ها به ترتیب به LDL و باقیمانده های شیلومیکرون^۱ تغییر کرده و آپو E و آپو C-II به HDL برگردانده می شوند (شکل ۳۷-۱۸).

HDL همچنین در برداشت کلسترول اضافی از سلول ها و انتقال آن به کبد جهت دفع به صورت کلسترول و املاح صفراوی، نقش دارد. این پدیده را انتقال معکوس کلسترول^۲ گویند (شکل ۳۸-۱۸). این کلسترول آزاد (غیراستریفیه) است که به راحتی بین لیپوپروتئین ها و غشاء پلاسمایی سلول ها تبادل می شود. انتقال کلسترول آزاد از غشاء پلاسمایی به آپو A-I یا یک نوع HDL فقیر از لیپید که منجر به تولید pre- β HDL یا HDL نارس^۳ می شود، به واسطه یک انتقال دهنده غشایی به نام انتقال دهنده حاوی کاست اتصال به ATP^۴ (ABCA1) انجام می شود. ABCA1 همچنین فسفولیپیدها را همراه با کلسترول آزاد، از غشاء به HDL تازه ساز انتقال داده تا تولید HDL3 گردد. عدم وجود انتقال دهنده ABCA1 منجر به بیماری کمبود HDL تحت عنوان بیماری تانژر^۵ می گردد. با اضافه شدن مقدار بیشتری کلسترول استریفیه به HDL3 تولید HDL2 می شود.

کلسترول توسط لسیترین: کلسترول آسید ترانسفراز^۶ (LCAT) مرتبط با HDL استریفیه می شود. این واکنش که به راحتی قابل برگشت است (شکل ۳۹-۱۸)، اسید چرب را از موقعیت sn-2 فسفاتیدیل کولین به ۳- هیدروکسیل کلسترول انتقال می دهد. LCAT عمدتاً توسط کبد تولید شده، به شکل متصل به HDL در پلاسما وجود دارد، و توسط جزء آپو A-I موجود در HDL فعال می شود. استر کلستریل تولیدی در واکنش LCAT به کمک CETP مرتبط با ذره HDL به VLDL و LDL انتقال داده شده و نهایتاً توسط کبد برداشت می گردد. یک پروتئین انتقالی فسفولیپید^۷ (PLTP) انتقال لیپیدها، به خصوص فسفولیپیدها، بین لیپوپروتئین ها را کاتالیز می کند. با هیدرولیز تری آسید گلیسرول که توسط LpL کاتالیز می شود، هر دو ذره شیلومیکرون و VLDL کوچک تر می گردند؛ PLTP فسفولیپید اضافی را از سطح این ذرات برداشت نموده و آنها را به HDL انتقال می دهد. بدین ترتیب سوبسترای برای واکنش LCAT در انتقال معکوس کلسترول فراهم می گردد.

تجزیه HDL در کبد و به دنبال آن برداشت انتخابی استرهای کلسترول به واسطه یک

۱. این قسمت براساس متن اصلی کتاب ترجمه شده است. ولی به نظر می رسد به ترتیب به باقیمانده های شیلومیکرون و IDL صحیح می باشد. شکل ۳۷-۱۸ را ببینید.

2. Reverse cholesterol transfer

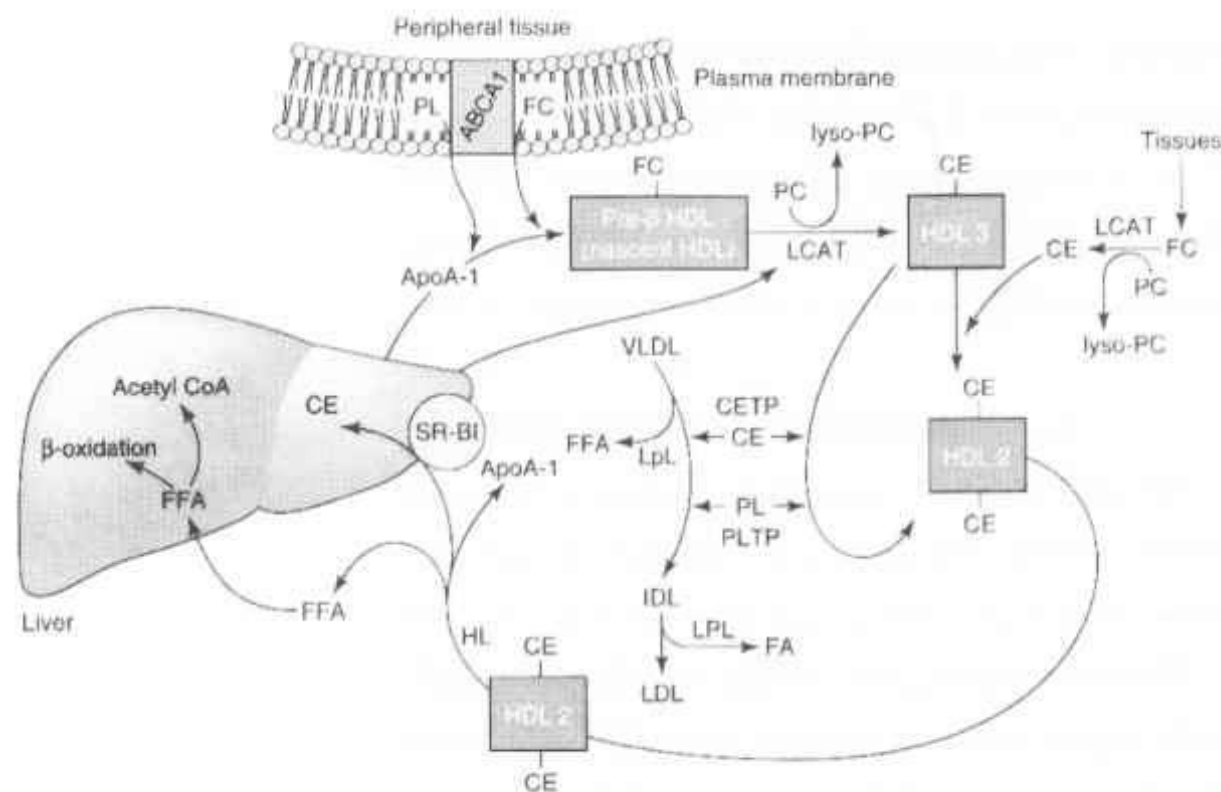
3. Nascent

4. ATP-binding cassette transporter

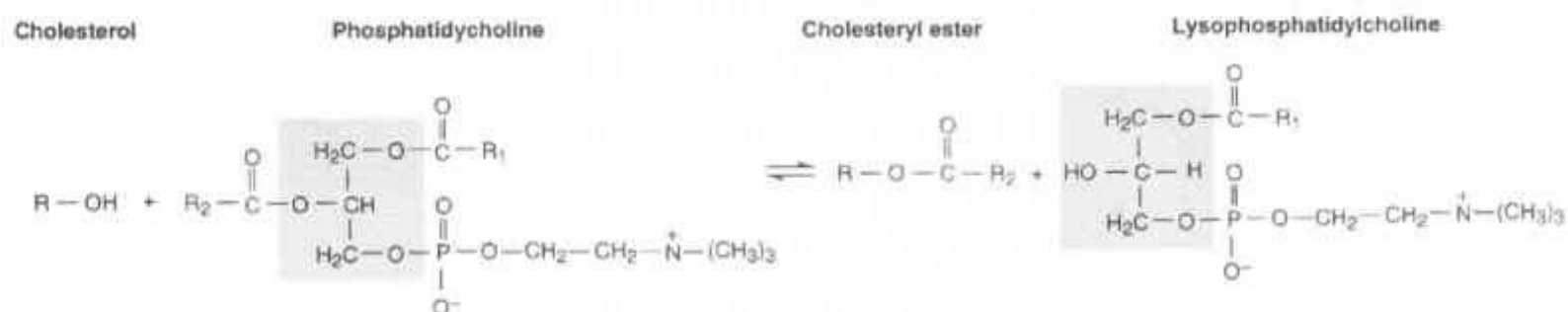
5. Tangier disease

6. Lecithin:cholesterol acyl transferase

7. Phospholipid transfer protein



ترانسفراز: CE، استر کلسترول: CEPT، پروتئین انتقالی استر کلسترول: PLTP، پروتئین انتقالی فسفولیپید: LpL، لیپوپروتئین لیپاز: apoA-1، آپولیپوپروتئین A-1، FFA، اسید چرب آزاد، SR-BI، گیرنده زباله روب کلاس B نوع ۱، TG، تری آسید گلیسرول (تری-گلیسرید)، Y، گیرنده LDL، شیلومیکرون حاوی B-48 است، در حالی VLDL و LDL حاوی B-100 هستند.



شکل ۳۹-۱۸ واکنش لیستین کلسترول آسپیل ترانسفراز R-OH = cholesterol کلسترول.

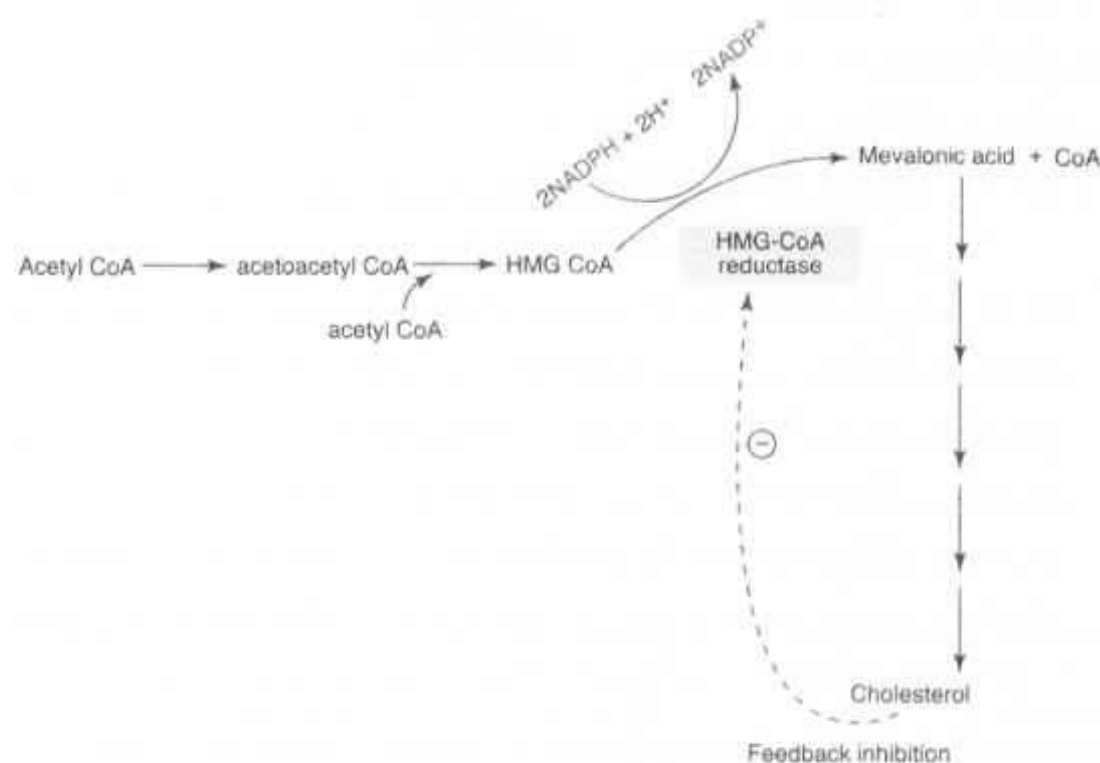
پروتئین غشاء پلاسمایی تحت عنوان گیرنده زباله روبرو BI (SR-BI) انجام می شود. SR-BI یک گیرنده چندلیگاندی است که نه تنها به HDL، بلکه همچنین به VLDL و LDL اتصال می یابد. برداشت و تجزیه HDL توسط کبد مستلزم فعالیت لیپاز کبدی موجود در سطح سلول می باشد که تری آسیل گلیسرول های موجود در ذرات HDL را هیدرولیز می کند. آپو A-I حاصل از تجزیه HDL برای تولید HDL دوباره به چرخش در می آید. یک ارتباط معکوس بین غلظت HDL پلاسمایی و میزان بروز بیماری شریان کرونری و یک ارتباط مثبت بین میزان کلسترول پلاسمایی و بیماری کرونری قلب وجود دارد.

سلول‌های کبدی باقیمانده‌های شیلومیکرون را با مکانیسم مشابهی به حرکت درمی‌آورند؛ هرچند، ماکروفاژها و بسیاری از سلول‌های دیگر گیرنده‌های اختصاصی دارند که باقیمانده‌های شیلومیکرون را شناسایی نموده و آنها را به داخل می‌کشانند. این گیرنده‌ها آپو E ذرات شیلومیکرون را شناسایی می‌کنند. مقداری LDL از طریق گیرنده‌های زباله‌روب غیراختصاصی موجود بر روی برخی سلول‌ها و به‌خصوص ماکروفاژها برداشت می‌گردد.

سنتز کلسترول تحت تنظیم قرار دارد

کلسترول پلاسمایی افزایش یافته فرد را مستعد بیماری عروقی آترواسکلروتیک می‌کند. در افراد سالم، میزان کلسترول پلاسمایی در یک دامنه غلظت نسبتاً باریک حفظ می‌شود؛ این عمل عمدتاً توسط کبد صورت می‌پذیرد که (۱) اکثر گیرنده‌های LDL بدن را بیان می‌کند، (۲) محل اصلی تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی است، و (۳) بیشترین میزان فعالیت HMG-CoA ردوکتاز را دارد. مخزن کلسترول بدن از کلسترول غذایی و از سنتز کلسترول اساساً در کبد و کلیه حاصل می‌شود. با کاهش مصرف غذایی کلسترول، سنتز کلسترول در کبد و روده افزایش می‌یابد. سپس این کلسترول از کبد و روده به ترتیب توسط ذرات VLDL و شیلومیکرون به بافت‌های محیطی انتقال داده می‌شود.

مرحله متعادل‌کننده و واکنشی محدودکننده-سرعت در سنتز کلسترول (شکل ۴۰-۱۸)، مربوط به HMG-CoA ردوکتاز می‌باشد که مرحله تولید اسید موالونیک را کاتالیز می‌کند. کلسترول سبب مهار پس‌نوردی HMG-CoA ردوکتاز می‌شود و تجزیه این آنزیم توسط مکانیسم‌هایی را افزایش می‌دهد که هنوز نامشخص هستند.



شکل ۴۰-۱۸ خلاصه‌ای از مراحل سنتز کلسترول که مهار پس‌نوردی HMG-CoA ردوکتاز توسط کلسترول را نشان می‌دهد.

در بالغین سالم طبیعی که یک رژیم غذایی کم کلسترول دارند، روزانه حدود ۱۳۰۰ mg کلسترول در اختیار کبد قرار داده می‌شود. این کلسترول از رژیم غذایی و از بافت‌های محیطی حاصل شده و از طریق (۱) ترشح صفراوی حدود ۲۵۰ mg املاح صفراوی و حدود ۵۵۰ mg کلسترول، (۲) ذخیره‌سازی به صورت استرهای کلستریل، و (۳) قرارگیری در داخل VLDL و ترشح به داخل گردش خون، به مصرف می‌رسد. در همین فرد، کبد روزانه حدود ۸۰۰ mg کلسترول سنتز می‌کند تا جایگزین املاح صفراوی و کلسترول دفع شده گردد. LDL مسئول انتقال و تحویل کلسترول به بافت‌های محیطی برای سنتز و حفظ غشاءهای سلولی یا به سلول‌های تخصص یافته برای سنتز هورمون‌های استروئیدی می‌باشد. برداشت LDL از گردش خون به کمک گیرنده‌های LDL موجود در سطح سلول‌های کبدی و سلول‌های محیطی صورت می‌پذیرد.

حدود ۷۵٪ متابولیسم LDL در کبد از طریق یک فرایند وابسته به گیرنده LDL انجام می‌شود. اتصال LDL به سلول‌های کبدی و سلول‌های محیطی با قابلیت اشباع، تمایل بالا، و میزان بالایی ویژگی مشخص می‌شود. این گیرنده آپولیپوپروتئین E (آپو E) و آپولیپوپروتئین B-100 (آپو B-100) موجود در LDL یا VLDL را شناسایی می‌کند. اتصال بر روی غشاء پلاسمایی در داخل حفرات پوشیده از کلاترین رخ داده و منجر به درون‌کشی کمپلکس‌های گیرنده-لیگاند به صورت وزیکول‌های پوشیده از کلاترین می‌شود. این فرایند را آندوسیتوز وابسته به گیرنده گویند. در داخل سلول، وزیکول‌ها کلاترین خود را از دست داده و به آندوزوم‌هایی تبدیل می‌شوند که با لیزوزوم‌های حاوی پروتئازها و کلستریل استراز ادغام می‌گردند. در این محیط نسبتاً اسیدی (pH حدود ۵)، گیرنده از LDL جدا و به سطح سلول برمی‌گردد. در حالی که استرهای کلستریل توسط کلستریل استراز به کلسترول و اسیدهای چرب زنجیر بلند تجزیه شده و پروتئین نیز به اسیدهای آمینه‌ای تجزیه می‌گردد که وارد مخزن اسید آمینه‌ای سلول می‌شود. کلسترول آزاد به داخل سیتوزول انتشار یافته و در آنجا سبب مهار HMG-CoA ردوکتاز و سرکوب سنتز این آنزیم می‌گردد. در همین زمان، آسیل کوآ چرب: کلسترول آسیل ترانسفراز^۱ (ACAT) شبکه آندوپلاسمی توسط کلسترول فعال شده و تولید استرهای کلستریل، به خصوص کلستریل اولئات، را تسریع می‌کند.



تجمع کلسترول در داخل سلول مانع سنتز کلسترول شده و از طریق تنظیم کاهشی بیان گیرنده‌های LDL، مانع فعالیت آنها در جهت برداشت و تجمع کلسترول در داخل سلول شده و میزان کلسترول پلاسمایی را افزایش می‌دهد. مکانیسم تنظیم کلسترول HMG-CoA ردوکتاز با همکاری یک فاکتور رونویسی، به نام پروتئین اتصالی به عنصر تنظیمی کلسترول^۲ (SREBP)، و دو پروتئین دیگر، شامل COPII و InSig، به انجام می‌رسد. بیشتر LDL-کلسترولی که

1. Fatty acyl CoA:cholesterol acyltransferase

2. Sterol regulatory element binding protein

ارتباط بالینی ۳-۱۸

درمان هیپرکلسترولمی

بسیاری از صاحب نظران غربالگری افراد بدون علامت را با اندازه گیری کلسترول پلاسمایی توصیه می کنند. میزان کمتر از 200 mg/dl مناسب بوده و مقادیر بیش از 240 mg/dl نیاز به آنالیز لیپو-پروتئین ها، به خصوص اندازه گیری LDL-کلسترول دارد. کاهش LDL-کلسترول بستگی به محدودیت غذایی کلسترول به میزان کمتر از 300 mg در روز، محدودیت مصرف کالری برای حفظ وزن مطلوب بدن و محدودیت مصرف کل چربی به کمتر از 30% کل کالری مصرفی دارد. حدود دو سوم چربی می بایست از نوع غیراشباع با یک یا چند پیوند دوگانه باشد. خط دوم درمان، با استفاده از دارو می باشد. کلستیرامین^۱ و کلستپول^۲ داروهای املاح صفراوی هستند که دفع املاح صفراوی را افزایش می دهند که سبب افزایش سنتز کبدی و برداشت LDL توسط کبد می گردد. لوواستاتین از طریق مهار HMG-CoA ردوکتاز، سنتز داخلی کلسترول را کاهش داده و برداشت LDL از طریق گیرنده LDL را تحریک می کند. گاهی برای هیپرلیپیدمی شدید ترکیبی از لوواستاتین و کلستیرامین مورد استفاده قرار می گیرد.

1. Cholestyramine
2. Colestipol

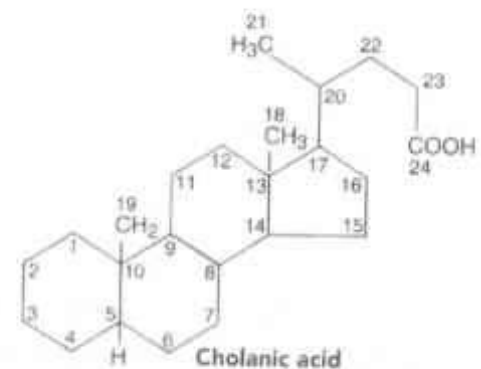
توسط سلول های کبدی برداشت می شود، به اسیدهای صفراوی متابولیزه شده و به داخل صفرا ترشح می گردد یا مستقیماً به شکل کلسترول به داخل صفرا آزاد می شود.

گیرنده LDL یک گلیکوپروتئین تک-زنجیر است؛ چندین جهش در ژن این گیرنده با هیپرکلسترولمی خانوادگی در ارتباط است. این گیرنده یکبار از عرض غشاء پلاسمایی عبور کرده و انتهای کربوکسیل آن به سمت سیتوپلاسمی و انتهای آمینوی آن که به آپو B-100 و E اتصال می یابد، به فضای خارج سلولی امتداد یافته است.

ارتباط بین میزان کلسترول پلاسمایی، به خصوص LDL کلسترول و حمله و سکنه قلبی منجر به استفاده از رهیافت های رژیم و رهیافت های درمانی برای کاهش کلسترول خون شده است (ارتباط بالینی ۳-۱۸). بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی خانوادگی (ژنتیکی) از آترواسکلروز تسریع شده رنج می برند (ارتباط بالینی ۴-۱۸). در اکثر موارد، تحت عنوان گیرنده منفی، کمبود گیرنده وظیفه دار LDL وجود دارد، زیرا آل های جهش یافته پروتئین گیرنده LDL کمی را تولید می کنند و با اتصال آن را تولید نمی کنند. در موارد دیگر، گیرنده سنتز می شود و به طور طبیعی به سطح سلول انتقال داده می شود، ولی یک جایگزینی اسید آمینه ای یا تغییر دیگری در ساختمان اول، اثرات سوء بر اتصال به LDL می گذارد. در نتیجه، یا LDL به سلول اتصال نمی یابد و یا این اتصال کم است، سنتز کلسترول مهار نشده و میزان کلسترول خون افزایش می یابد. برخی بیماران مبتلا به کمبود گیرنده LDL این گیرنده را سنتز می کنند، ولی مکانیسم انتقالی مربوط به تحویل این گلیکوپروتئین به غشاء پلاسمایی دچار نقص می باشد. در گروه دیگر، گیرنده LDL وجود دارد ولی به دلیل نقص در انتهای کربوکسیل داخل سیتوپلاسمی نمی تواند کمپلکس گیرنده LDL-LDL را به داخل سلول بکشانند. در بافت های تخصص یافته ای نظیر کورتکس آدرنال و تخمدان ها، کلسترول مشتق از LDL پیش سازی برای به ترتیب هورمون های استروئیدی نظیر کورتیزول و استرادیول است. در کبد، کلسترول استخراج شده از LDL و HDL، به املاح صفراوی تبدیل می شود که در هضم چربی روده ای نقش دارند.

کلسترول اساساً به صورت اسیدهای صفراوی دفع می شود

اسیدهای صفراوی محصولات متابولیسم کلسترول هستند. اسیدهای صفراوی اولیه در سلول های کبدی از کلسترول سنتز می شوند. اسیدهای صفراوی مشتقات اسید کولانیک هستند (شکل ۴۱-۱۸). اسید کولیک و اسید کنوداکسی کولیک (شکل ۴۲-۱۸) ترکیبات ۲۴ کربنه حاوی به ترتیب سه و دو گروه هیدروکسیل، و یک زنجیر جانبی ۵ کربنه منتهی به یک گروه کربوکسیل که در $\text{pH } 7.4$ یونیزه است (لذا به آنها املاح صفراوی گفته می شود) می باشند. این گروه کربوکسیل اغلب از طریق پیوند آمیدی با گلیسین ($\text{CH}_2\text{-COOH}$) یا تورین ($\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{H}$) (شکل ۴۳-۱۸) کونژوگه شده و به ترتیب تولید اسید گلیکوکولیک و اسید توروکولیک می کند.



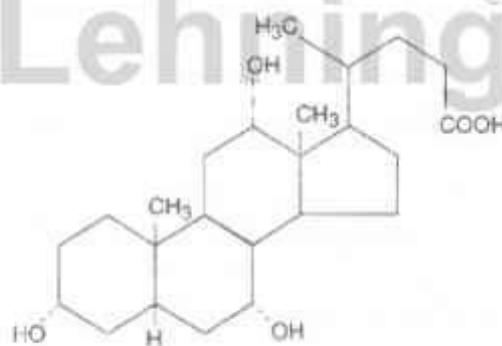
شکل ۴۱-۱۸ ساختمان اسید کولانیک

آترواسکلروز

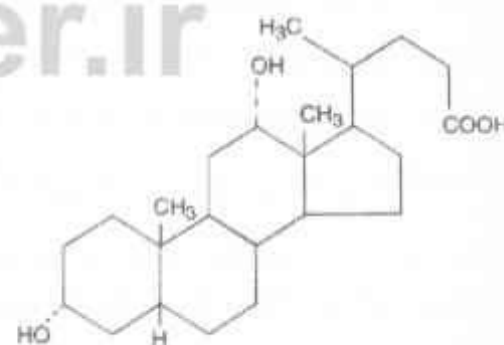
مسیرهایی برداشت شود که نیاز به گیرنده LDL ندارند. برای مثال، گیرنده‌هایی وجود دارند که LDL استیل‌ه یا LDL کمپلکس با دکستران سولفات را برداشت می‌کنند؛ گرچه این مسیر توسط محتوای کلسترول سلولی تنظیم نمی‌شود. تخریب زیرآندوتلیوم منجر به تجمع پلاکی در سطح آندوتلیال و آزادسازی میتوژن‌های مشتق از پلاکت، نظیر فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) می‌گردد که رشد سلول عضله صاف را تحریک می‌کند. مرگ سلول‌های چربی منجر به رسوب لیپید در سلول و فیروز می‌شود. نتیجه پلاک‌های آترواسکلروتیکی است که رگ خونی را باریک نموده و سبب تولید ترومبوس می‌شود که خود در انفارکتوس میوکارد (حمله قلبی) همکاری می‌کند.

آترواسکلروز علت اصلی مرگ در کشورهای صنعتی غربی است. خطر ایجاد آترواسکلروز با میزان پلاسمایی LDL-کلسترول ارتباط مستقیم و با میزان پلاسمایی HDL-کلسترول ارتباط معکوس دارد. این موضوع نشان می‌دهد که چرا اولی را کلسترول «بد» و دومی را کلسترول «خوب» می‌گویند، گرچه از نظر شیمیایی تفاوتی بین آنها وجود ندارد. در آترواسکلروز دیواره شریانی حاوی استرهای کلستریل تجمع یافته در سلول‌های مشتق از رده منوسیت-ماکروفاژ است؛ تکثیر سلول عضله صاف و فیروز نیز وجود دارد. ناهنجاری ابتدایی مهاجرت منوسیت‌های خون به زیر آندوتلیوم شریان می‌باشد. سپس این سلول‌ها به ماکروفاژها تمایز یافته و استرهای کلستریل مشتق از LDL پلاسمایی را در خود جمع می‌کنند. مقداری از LDL ممکن است از طریق

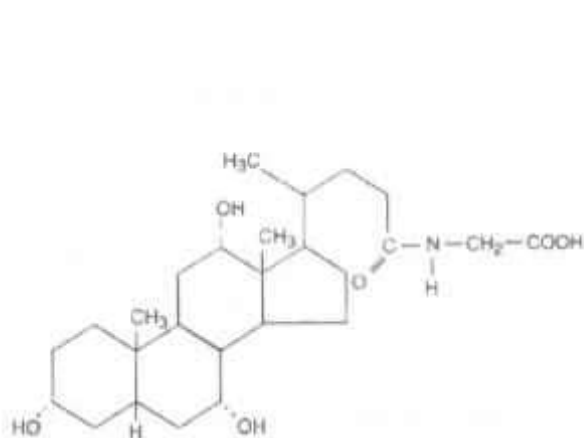
www.Lehninger.ir



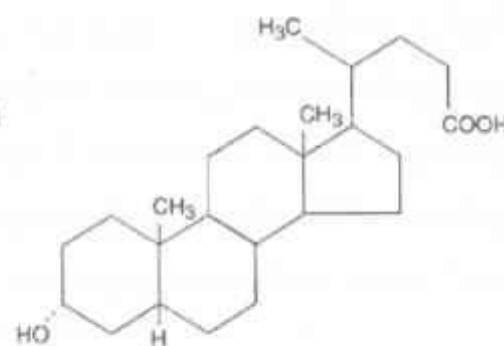
Cholic acid



Deoxycholic acid



Chenodeoxycholic acid



Lithocholic acid

شکل ۱۸-۴۳ ساختمان اسید گلیکوکولیک، یک اسید صفراوی کونژوگه.

شکل ۱۸-۴۲ ساختمان‌های مربوط به برخی اسیدهای صفراوی متداول.

میکروارگانیزم‌های موجود در روده، اسیدهای صفراوی اولیه را به اسیدهای صفراوی ثانویه تغییر می‌دهند. اسید داکسی‌کولیک و اسید لیتوکولیک با برداشت یک گروه هیدروکسیل به ترتیب از اسید کولیک و اسید کنوداکسی‌کولیک حاصل می‌شوند (شکل ۴۲-۱۸ را ببینید). تغییرات مورد نیاز برای تبدیل کلسترول به اسیدهای صفراوی عبارتند از (۱) اپیمریزاسیون گروه $3\beta\text{-OH}$ ، (۲) احیاء پیوند دوگانه کربن ۵، (۳) قراردادن گروه‌های هیدروکسیل در کربن ۷ (اسید کنوداکسی‌کولیک) یا در موقعیت‌های کربن ۷ و کربن ۱۲ (اسید کولیک)، و (۴) حذف سه کربن انتهایی زنجیر جانبی به صورت گروه پروپیل و تبدیل ترکیب ۲۷ کربنه به ترکیب ۲۴ کربنه همراه با تبدیل کربن ۲۴ به یک اسید کربوکسیلیک. اسیدهای صفراوی به داخل صفرا ترشح، در داخل کیسه صفرا ذخیره، و سپس به داخل روده کوچک ترشح می‌شوند. تولید کبدی اسیدهای صفراوی برای رفع نیازهای فیزیولوژیک کافی نیست و بدن وابسته به گردش روده‌ای-کبدی است که روزانه چند بار اسیدهای صفراوی را از روده به کبد برمی‌گرداند.

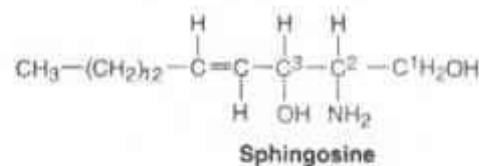
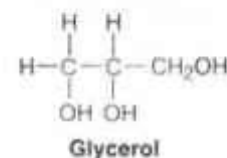
اسیدهای صفراوی و فسفولیپیدها کلسترول را در داخل صفرا محلول کرده و به موجب آن مانع رسوب کلسترول در کیسه صفرا می‌شوند. اسیدهای صفراوی موجود در روده به عنوان عوامل امولسیفیه‌کننده برای تری‌آسیل‌گلیسرول‌های غذایی عمل کرده و هیدرولیز آنها توسط لیپاز پانکراتیک را تسهیل می‌کنند. اسیدهای صفراوی یک نقش مستقیم در فعال‌سازی لیپاز پانکراتیک دارد (ص ۱۳۹۷) و سبب تسهیل در جذب ویتامین‌های محلول در چربی، به خصوص ویتامین D (ص ۱۴۱۷)، از روده می‌شوند.

۱۸-۴ • اسفنگولیپیدها

سنتز اسفنگوزین

اسفنگولیپیدها لیپیدهای مرکبی هستند که در ساختمان آنها آمینو الکل زنجیر بلند اسفنگوزین (۴-اسفنگنین^۱ یا ترانس ۳،۱-دی‌هیدروکسی-۲-آمینو-۴-اکتادکن^۲) وجود دارد (شکل ۴۴-۱۸). اسفنگوزین دو اتم کربن نامتقارن (کربن‌های ۲ و ۳) دارد؛ از میان چهار ایزومر نوری ممکن، شکل D-اریترو، شکل طبیعی اسفنگوزین است. پیوند دوگانه کونفیگوراسیون ترانس دارد. گروه الکل نوع اول در کربن ۱ یک مرکز نوکلئوفیلی است که در گلیکواسفنگو-لیپیدها به قندها اتصال دارد. گروه آمینوی کربن ۲ همیشه متصل به یک اسید چرب زنجیر بلند (معمولاً ۲۰ تا ۲۶ کربنه) با اتصال آمیدی در سرآمیدها می‌باشد. الکل دوم در کربن ۳ همیشه آزاد است. به شباهت ساختمانی این قسمت و ملکول اسفنگوزین با بخش گلیسرولی تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها توجه کنید (شکل ۴۴-۱۸).

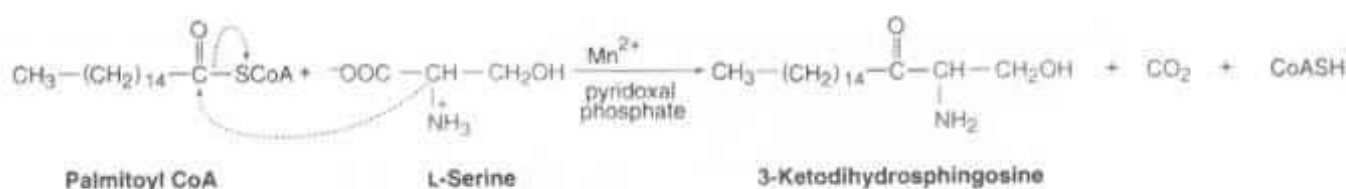
اسفنگولیپیدها در خون و غشاءهای پلاسمایی تقریباً تمامی سلول‌ها وجود دارند. بیشترین غلظت‌ها در ماده سفید سیستم عصبی مرکزی یافت می‌شود.



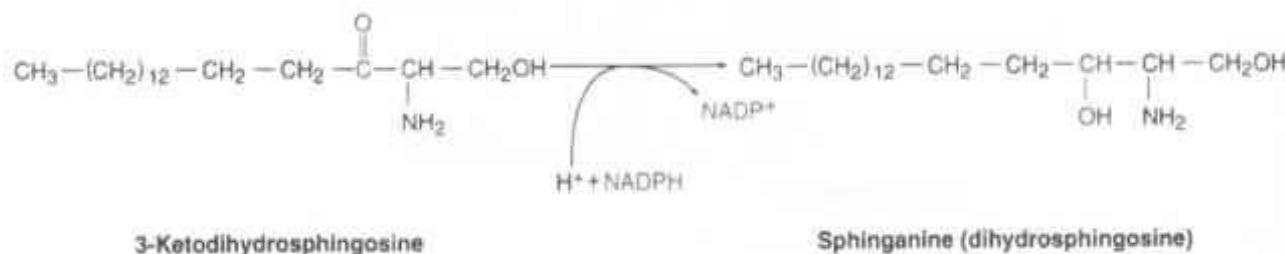
شکل ۴۴-۱۸ مقایسه ساختمان گلیسرول و اسفنگوزین (ترانس-۳،۱-دی‌هیدروکسی-۲-آمینو-۴-اکتادکن).

1. 4-Sphingenine

2. Trans-1,3-dihydroxy-2-amino-4-octadecene



شکل ۱۸-۴۵ تولید ۳-کتودی‌هیدرواسفنگوزین از سرین و پالمیتیل کوآ.



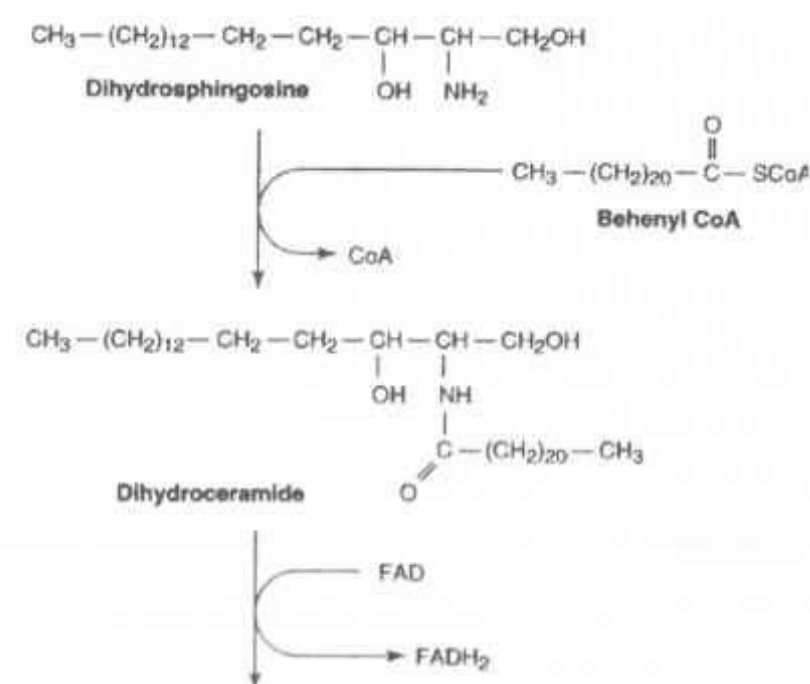
شکل ۱۸-۴۶ تبدیل ۳-کتودی‌هیدرواسفنگوزین به اسفنگوزین.

اسفنگوزین از سرین و پالمیتیل کوآ و از طریق اسفنگانین (دی‌هیدرواسفنگوزین) سنتز می‌شود. سرین کربن‌های ۱ و ۲ به همراه گروه آمینو اسفنگوزین و اسید پالمیتیک بقیه اتم‌های کربن را فراهم می‌کنند. ترکیب سرین و پالمیتیل کوآ توسط سرین پالمیتیل ترانسفراز کاتالیز می‌گردد که یک آنزیم وابسته به پیریدوکسال فسفات است. نیروی پیش‌برنده واکنش توسط تجزیه پیوند تیواستری پراترزی واکنشگر پالمیتیل کوآ و همچنین آزادسازی CO₂ از سرین فراهم می‌گردد (شکل ۱۸-۴۵). احیاء گروه کربونیل در ۳-کتودی‌هیدرواسفنگوزین توسط ۳-کتواسفنگانین ردوکتاز در جهت تولید اسفنگانین (شکل ۱۸-۴۶) با مصرف NADPH صورت می‌پذیرد. با ایجاد پیوند دوگانه در اسفنگانین، تولید اسفنگوزین می‌شود.

سرامیدها مشتقات آمید اسید چرب اسفنگوزین هستند

اسفنگوزین پیش‌ساز سرامید است که یک مشتق آمیدی اسید چرب زنجیر بلند اسفنگوزین می‌باشد که ساختمان مرکزی اسفنگولیپیدها را تشکیل می‌دهد. این اسید چرب از طریق یک پیوند آمیدی به گروه ۲-آمینوی اسفنگوزین اتصال می‌یابد (شکل ۱۸-۴۷). در اکثر موارد گروه آسیل مربوط به اسید بهنیک، یک اسید چرب ۲۲ کربنه اشباع، می‌باشد. ولی گروه‌های آسیل زنجیر بلند دیگر نیز می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند. دو دومن هیدروکربنی زنجیر بلند موجود در نواحی مربوط به ملکول سرامید، مسئول خصوصیت لیپیدی اسفنگولیپیدها می‌باشد. سرامید از دی‌هیدرواسفنگوزین (اسفنگانین) و یک آسیل کوآ زنجیر بلند توسط یک آنزیم شبکه آندوپلاسمی سنتز می‌شود. دی‌هیدروسرامید ترکیب واسطی است که بعداً در محل کربن‌های ۴ و ۵ اکسیده می‌گردد (شکل ۱۸-۴۸). سرامید جزئی از لیپیدهای غشایی نیست، بلکه یک ترکیب واسط در سنتز و کاتابولیسم گلیکواسفنگولیپیدها و اسفنگومیلین می‌باشد. ساختمان‌های مربوط به اسفنگولیپیدهای مهم انسانی در شکل ۱۸-۴۹ به صورت دیاگرام آورده شده است.

شکل ۴۷-۱۸ ساختمان یک سرامید (N-آسیل اسفنگوزین).



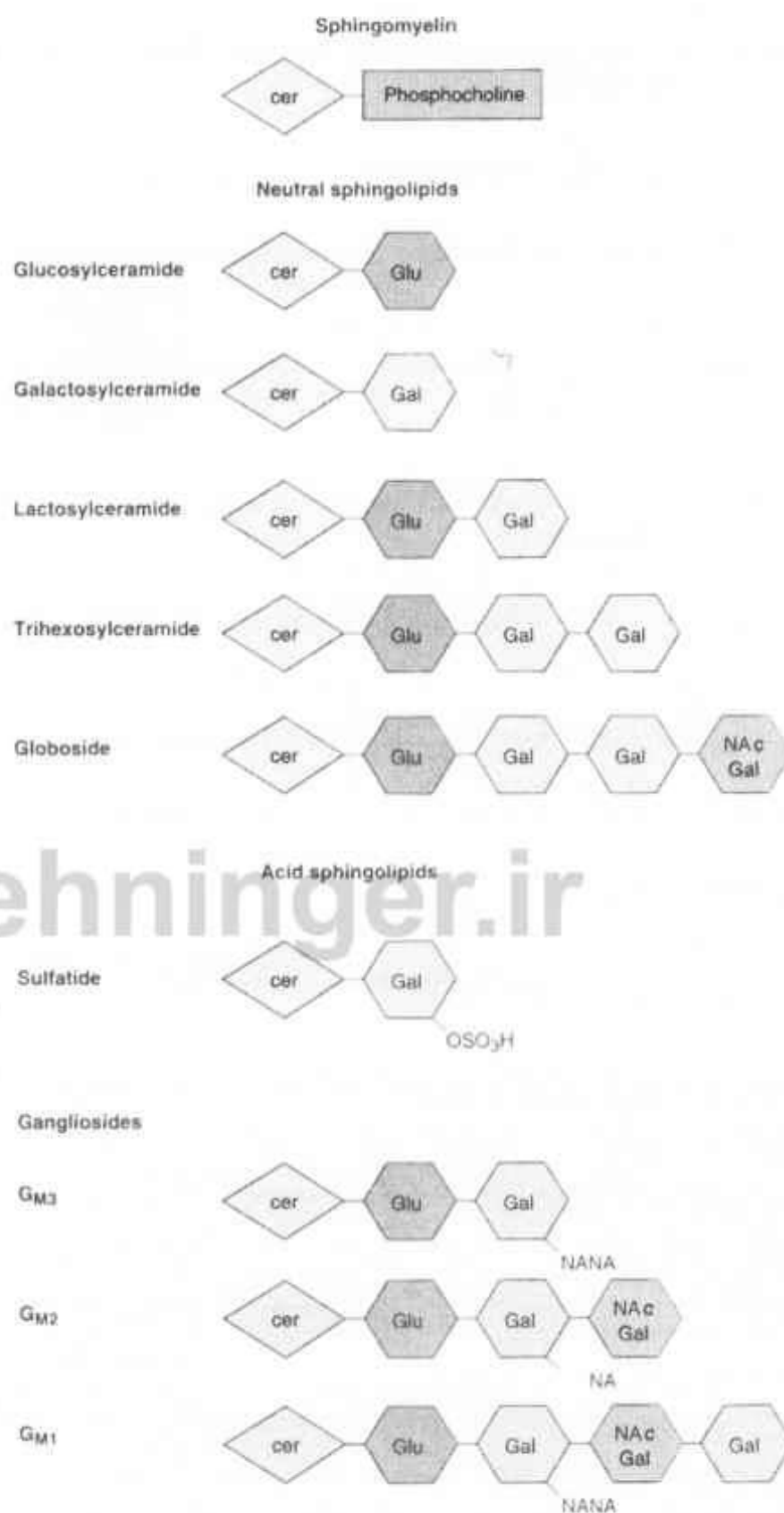
شکل ۴۸-۱۸ تولید سرامید از دی‌هیدروآسفنکوزین.

اسفنگومیلین یک فسفولیپید حاوی فسفر است

اسفنگومیلین به‌عنوان یک جزء اصلی غشاء بافت عصبی، یک فسفولیپید می‌باشد. از آنجایی که این سرامید فسفوکولین یک بار منفی و یک بار مثبت دارد، در pH فیزیولوژیک خنثی می‌باشد (شکل ۵۰-۱۸). معمول‌ترین اسیدهای چرب موجود در اسفنگومیلین شامل اسیدهای پالمیتیک (۱۶:۰)، استئاریک (۱۸:۰)، لیگنوسریک (۲۴:۰)، و نروونیک (۲۴:۱) می‌باشند. اسفنگومیلین میلین غالباً متشکل از اسید لیگنوسریک و اسید نروونیک می‌باشد. در حالی که اسفنگومیلین موجود در ماده خاکستری بیشتر اسید استئاریک دارد. تجمع بیش از حد اسفنگومیلین در بیماری نیمین-پیک دیده می‌شود. تبدیل سرامید به اسفنگومیلین توسط اسفنگومیلین ستاز مستلزم انتقال یک بخش فسفوکولینی از فسفاتیدیل کولین (لستین) می‌باشد (شکل ۵۱-۱۸).

گلیکواسفنگولیپیدها معمولاً حاوی گالاکتوز یا گلوکز هستند

کلاس‌های گلیکواسفنگولیپیدی اصلی شامل سربروزیدها، سولفاتیدها، گلوبوزیدها و گانگلیوز-یدها می‌باشند. در گلیکولیپیدها، گروه سر قطبی متصل به اسفنگوزین یک ملکول قندی است.

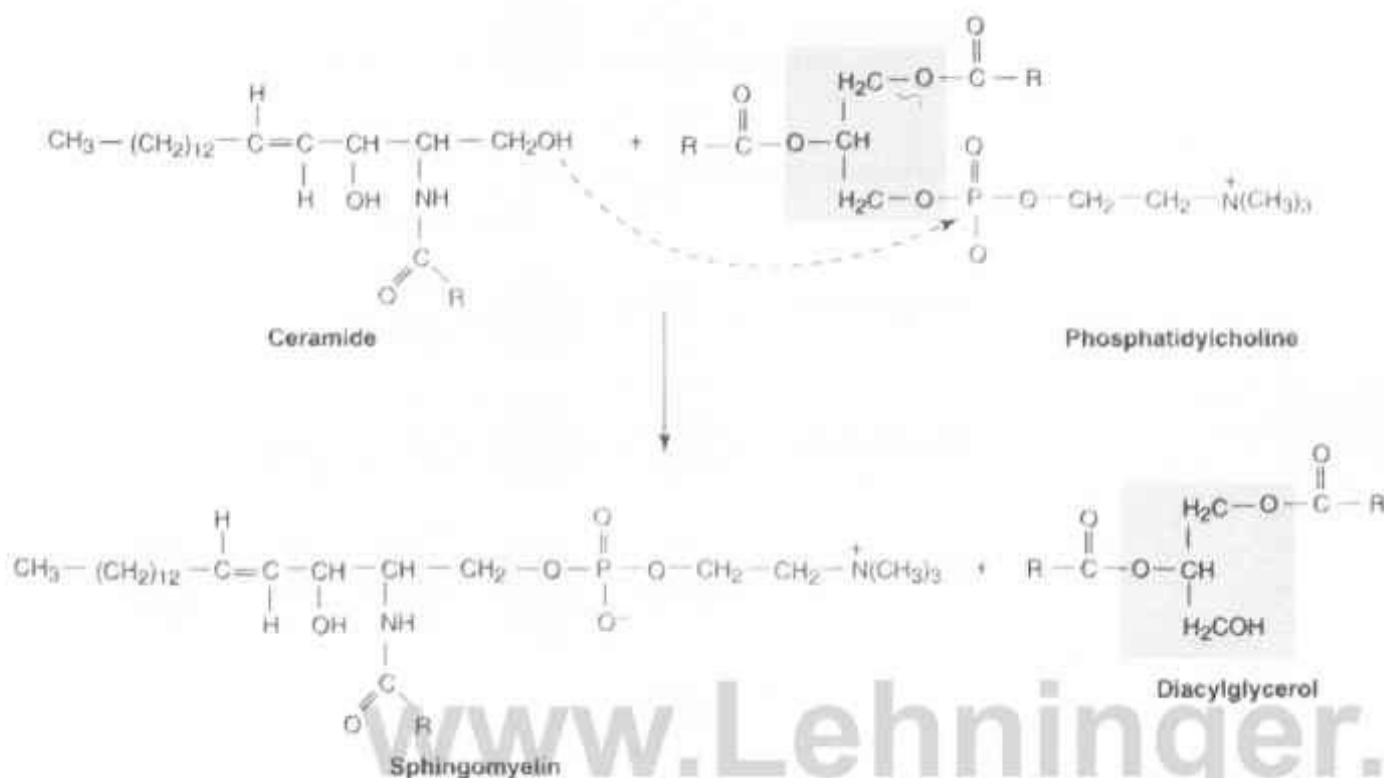
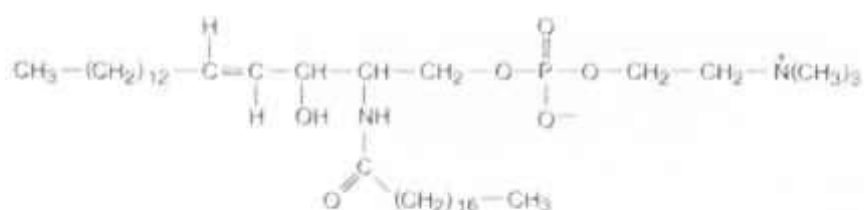


شکل ۴۹-۱۸ ساختمان برخی اسفنگولیپیدهای متداول به صورت دیاگرامی. Cer، سرامید؛ Glu، گلوکز؛ Gal، گالاکتوز؛ NAcGal، N-استیل گالاکتوز آمین؛ و NANA، N-استیل نورامینیک اسید (اسید سیالیک).

سربروزیدها گلیکوزیل سرامید هستند

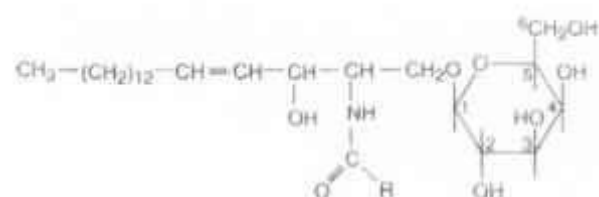
سربروزیدها شامل سرامید منوهگروزیدها هستند؛ معمول ترین آنها شامل گالاکتوسربروزید و گلوکوسربروزید می باشند. واژه سربروزید معمولاً اشاره به گالاکتوسربروزید دارد که گالاکتولیپید

شکل ۵-۱۸ ساختمان اسفنگومیلین



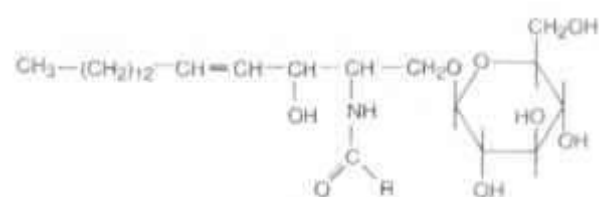
شکل ۵۱-۱۸ سنتز اسفنگومیلین از سرامید و فسفاتیدیل کولین.

نیز نامیده می‌شوند، مگر اینکه مشخص گردد. در شکل ۵۲-۱۸ توجه داشته باشید که کریمن ۱ واحد منوساکارید به کریمن ۱ سرآمید اتصال دارد و کونفلیگوراسیون آنومری بخش قندی در هر دو شکل گالاکتوسربروزید و گلوکوسربروزید از نوع β می‌باشد. اکثر گالاکتو-سربروزیدهای موجود در افراد سالم، در مغز یافت می‌شوند. در بیماری کراب^۱ یا لکودیستروفي گلوبوئید^۲ که حاصل کمبود گالاکتوسربروزیداز لیزوزومی است، مقادیر متوسط گالاکتوسربروزید در ماده سفید تجمع دارد.



شکل ۵۲-۱۸ ساختمان گالاکتوسربروزید (گالاکتولیپید).

گلوکوسربروزید (گلوکوزیل سرامید) (شکل ۵۳-۱۸)، به طور طبیعی یک جزء غشایی نیست. بلکه به عنوان یک ترکیب واسطه در سنتز و تجزیه گلیکواسفنگولیپیدهای پیچیده تر وجود دارد. هر چند، در ناهنجاری ژنتیکی ذخیره لیپیدی به نام بیماری گوشه^۲، به دلیل کمبود گلوکوسربروزید از لیوزومی، افزایش ۱۰۰ برابر گلوکوسربروزید در کبد و طحال وجود دارد. برای سنتز گالاکتوسربروزید و گلوکوسربروزید از سرامید و به ترتیب UDP-گالاکتوز و UDP-گلوکز استفاده می شود. گلوکوزیل و گالاکتوزیل ترانسفرازهایی که این واکنش ها را کاتالیز می کنند، با شبکه آندوپلاسمی در ارتباط هستند (شکل ۵۴-۱۸). در برخی بافت ها،

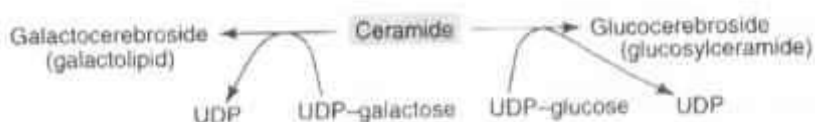


شکل ۵۳-۱۸ ساختمان گلوکوسربروزید

1. Krabbe disease

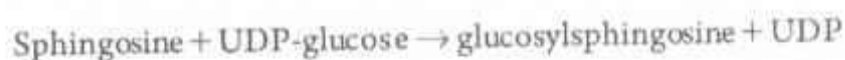
2. Globoid leukodystrophy

3 Gaucher disease



شکل ۱۸-۵۴ سنتز گالاتو- و گلوکوسربروزیدها.

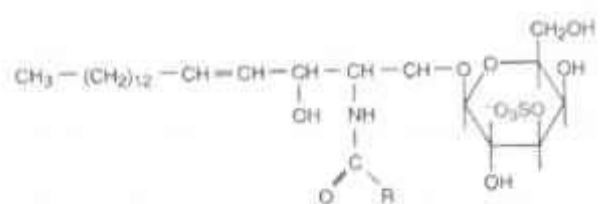
سنتز گلوکوسربروزید با گلوکوزیلاسیون اسفنگوزین توسط گلوکوزیل ترانسفراز



و بعدئال آن آسیلاسیون جری انجام می‌شود.

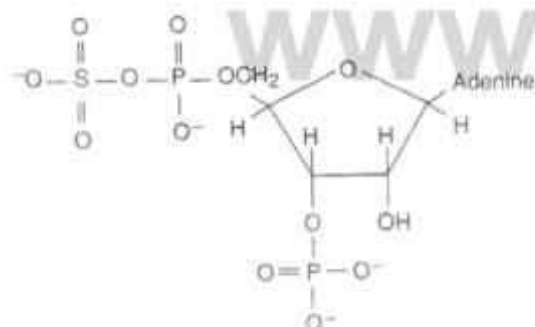


سولفاتید یک استر اسید سولفوریک با گالاتوسربروزید است



شکل ۱۸-۵۵ ساختمان گالاتوسربروزید سولفات (سولفاتید).

سولفاتید یا سولفوگالاتوسربروزید، یک استر اسید سولفوریک گالاتوسربروزید می‌باشد. گالاتوسربروزید ۳- سولفات سولفولیپید اصلی مغز است که حدود ۱۵٪ لیپیدهای ماده سفید را تشکیل می‌دهد (شکل ۱۸-۵۵). سولفاتید توسط سولفو ترانسفراز از گالاتوسربروزید و ۳'-فسفوادنوزین ۵'-فسفوسولفات (PAPS) سنتز می‌شود.



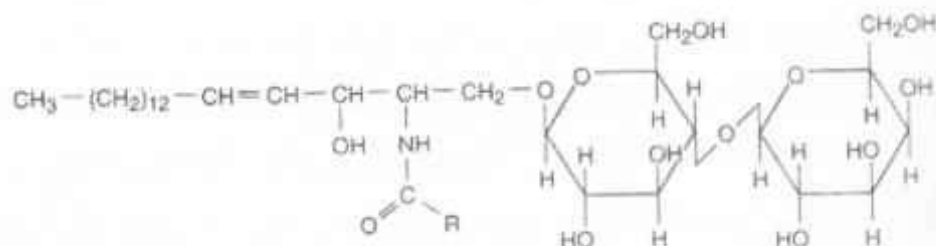
شکل ۱۸-۵۶ ساختمان PAPS (۳' - فسفوادنوزین ۵' - فسفوسولفات).

ساختمان PAPS که گاهی سولفات فعال نامیده می‌شود، در شکل ۱۸-۵۶ نشان داده شده است. در لکودیستروفي متاکروماتیک^۱ به دلیل کمبود سولفاتاز لیروزومی، مقادیر زیادی سولفاتید در سیستم عصبی مرکزی تجمع می‌یابد.

گلوبوزیدها سرامید اولیگوساکاریدها هستند

گلوبوزیدها سربروزیدهایی با دو یا تعداد بیشتری ریشه قندی، معمولاً گالاتوز، گلوکز، یا N-استیل گالاتوز آمین هستند. اولیگوساکاریدها بدون بار بوده و فاقد گروه آمینوی آزاد هستند. لاکتوزیل سرامید در غشاء اریتروسیستی وجود دارد (شکل ۱۸-۵۷). گلوبوزید برجسته دیگر سیستم عصبی شامل سرامید تری هگزوزید یا سرامید گالاتوزیل لاکتوزید $\text{ceramide-}\beta\text{-glc}(4 \rightarrow 1)\text{-}\beta\text{-gal}(4 \rightarrow 1)\text{-}\alpha\text{-gal}$ می‌باشد. به ریشه گالاتوز انتهایی این گلوبوزید توجه کنید که کونفیگوراسیون α -آنومری دارد. سرامید تری هگزوزید در کلیه بیماران مبتلا به بیماری فابری^۲ تجمع می‌یابد که ناشی از کمبود α -گلوکوزیداز A لیروزومی است.

شکل ۱۸-۵۷ ساختمان لاکتوزیل سرامید $(\text{Ceramide-}\beta\text{-gal-(4} \leftarrow 1)\text{-}\beta\text{-gal})$.



1. Metachromatic leukodystrophy

2. Fabry disease

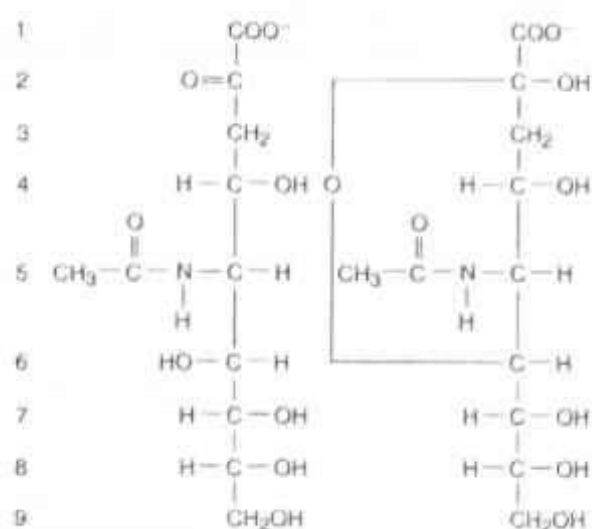
گانگلیوزیدها حاوی اسید سیالیک است

گانگلیوزیدها گلیکواسفنگولیپیدهای حاوی اسید سیالیک هستند که شدیداً در سلول‌های گانگلیونی سیستم عصبی مرکزی، به خصوص در انتهای عصبی، متمرکز می‌باشند. سیستم عصبی مرکزی از این نظر در میان سایر بافت‌های انسانی بی‌همتا است که بیش از نصف اسید سیالیک آن در گانگلیوزیدها قرار دارد و بقیه آن در گلیکوپروتئین‌ها یافت می‌شود. مقادیر کمتر گانگلیوزیدها در غشاءهای پلاسمایی سلول‌های مربوط به اکثر بافت‌های خارج عصبی وجود دارند که در این محل کمتر از ۱۰٪ کل اسید سیالیک را شامل می‌شوند. اسید نورامینیک (یا مخفف Neu) در گانگلیوزیدها، گلیکوپروتئین‌ها و موسین‌ها وجود دارد. گروه آمینوی این ترکیب اغلب به صورت مشتق N -استیل وجود دارد و تولید N -استیل نورامینیک اسید (NANA) با اسید سیالیک می‌کند (شکل ۵۸-۱۸). گروه هیدروکسیل موجود بر روی کربن ۲ اغلب با کونفیگوراسیون آلومری α وجود دارد و از طریق گروه هیدروکسیل موجود در موقعیت N -استیل نورامینیک اسید به اولیگوساکارید سرامید اتصال دارد. ساختمان برخی گانگلیوزیدهای شایع در جدول ۲-۱۸ نشان داده شده‌اند. گانگلیوزیدهای اصلی مغز شامل G_{M1} ، G_{D1a} ، G_{D1b} و G_{T1b} می‌باشند. تقریباً تمامی گانگلیوزیدهای موجود در بدن مشتق از گلیکوزیل سرامید می‌باشند. در نامگذاری سیالو-گلیکواسفنگولیپیدها، حرف G به گانگلیوزید اشاره دارد. پایین‌نگاشت‌های T ، D ، M و Q نشانه گانگلیوزیدهای حاوی منو-، دی-، تری و کوآترا (ترا)-سیالیک اسید بوده و پایین‌نگاشت‌های ۱، ۲ و ۳ اشاره به توالی کربوهیدراتی متصل به سرامید دارند: ۱ برای Gal-Gal-Clc-ceramide؛ ۲ برای GalNAc-Gal-Clc-ceramide؛ و ۳ برای Gal-Clc-ceramide. در گانگلیوزید تی-ساکس، GM_2 اشاره به ساختمان نشان داده شده در جدول ۲-۱۸ دارد.

یک گانگلیوزید موجود در سطح سلول‌های مخاطی روده به سم ویا، یک پروتئین 84-kDa ، اتصال می‌یابد که توسط باکتری بیماری‌زای *Vibrio cholerae* ترشح می‌شود. این سم ترشح یون‌های کلر را به داخل مجرای روده تحریک می‌کند که منجر به اسهال شدید ویا می‌شود. سم ویا یک زیرواحد A (28 kDa) و پنج زیرواحد B (هر کدام حدود 11 kDa) دارد. بعد از اتصال به سطح غشاء سلول از طریق زیرواحدهای B ، زیرواحد A وارد سلول شده و به عنوان یک ADP -ریبوزیل ترانسفراز عمل می‌کند که ADP -ریبوز NAD^+ را به زیرواحد G_{as} یک پروتئین G در سمت سیتوپلاسمی غشاء سلول انتقال می‌دهد (ص ۷۱۵). این تغییر همراه با فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز می‌باشد که ترشح یون کلر و تولید اسهال را تحریک می‌کند. دوسن-کلراژنوئید که به زیرواحدهای B گفته می‌شود، به گانگلیوزید GM_1 اتصال می‌یابد (جدول ۲-۱۸).

گانگلیوزیدها ممکن است به سموم دیگری نظیر سم تتانی و برخی ویروس‌ها نظیر

Carbon atom



Open-chain form α -Hemiacetal form

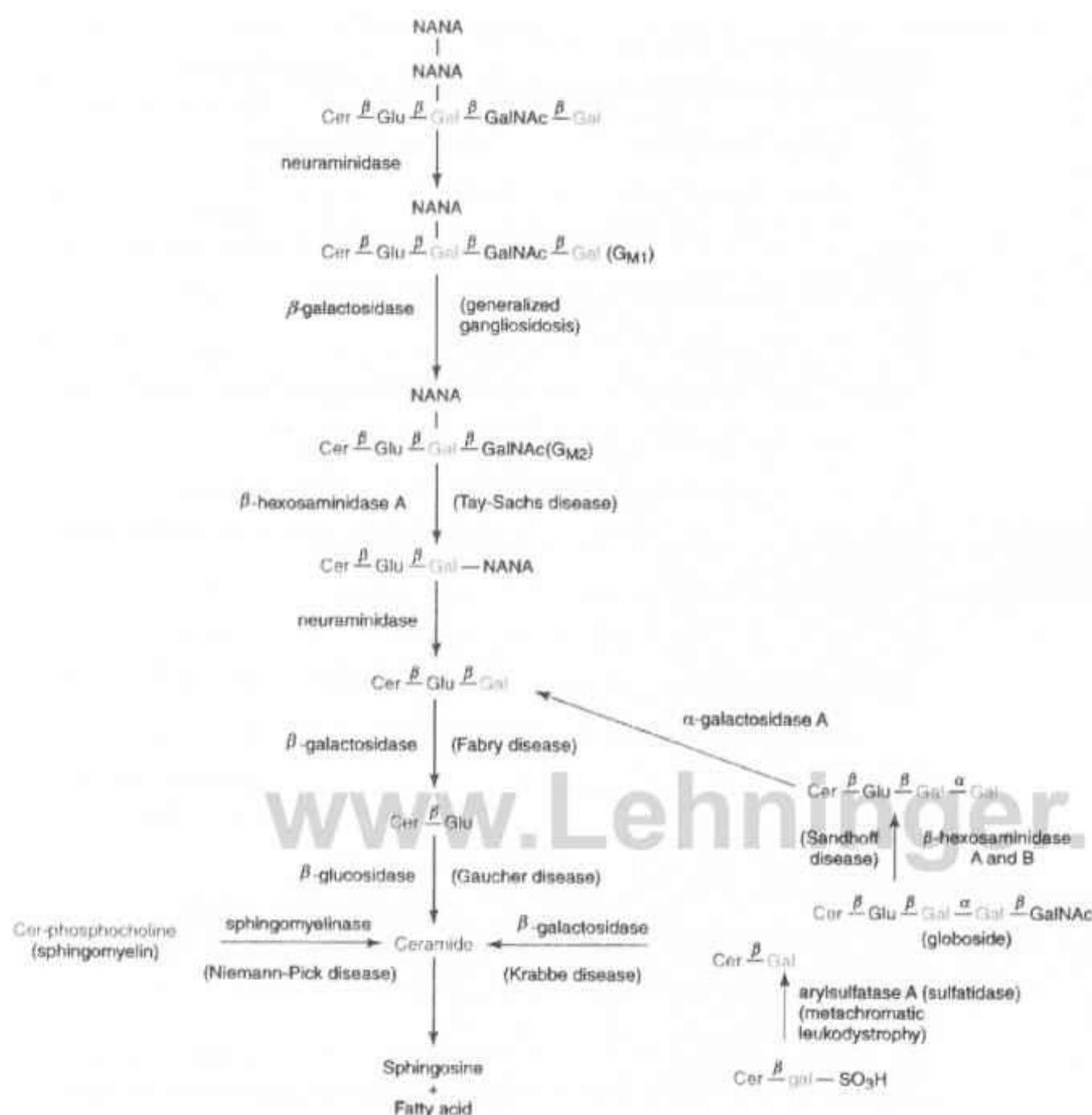
شکل ۵۸-۱۸ ساختمان N -استیل نورامینیک اسید (NANA).

جدول ۱۸-۲ ساختار برخی گانگلیوزیدهای متداول

نام رمز	ساختار شیمیایی
G_{M3}	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow \text{Cer} \\ 3 \\ \uparrow \\ \alpha\text{NANA} \end{array}$
G_{M2}	$\begin{array}{c} \text{GalNAc}\beta \rightarrow 4 \text{Gal}\beta \rightarrow 2 \text{Glc}\beta \rightarrow \text{Cer} \\ 3 \\ \uparrow \\ \alpha\text{NANA} \end{array}$
G_{M1}	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta \rightarrow 3 \text{GalNAc}\beta \rightarrow 4 \text{Gal}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow \text{Cer} \\ 3 \\ \uparrow \\ \alpha\text{NANA} \end{array}$
G_{D1a}	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta \rightarrow 3 \text{GalNAc}\beta \rightarrow 4 \text{Gal}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow \text{Cer} \\ 3 \quad 3 \\ \uparrow \quad \uparrow \\ \alpha\text{NANA} \quad \alpha\text{NANA} \end{array}$
G_{D1b}	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta \rightarrow 3 \text{GalNAc}\beta \rightarrow 4 \text{Gal}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow \text{Cer} \\ 3 \\ \uparrow \\ \alpha\text{NANA}8 \leftarrow \alpha\text{NANA} \end{array}$
G_{T1a}	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta \rightarrow 3 \text{GalNAc}\beta \rightarrow 4 \text{Gal}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow \text{Cer} \\ 3 \quad 3 \\ \uparrow \quad \uparrow \\ \alpha\text{NANA}8 \leftarrow \alpha\text{NANA} \quad \alpha\text{NANA} \end{array}$
G_{T1b}	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta \rightarrow 3 \text{GalNAc}\beta \rightarrow 4 \text{Gal}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow \text{Cer} \\ 3 \quad 3 \\ \uparrow \quad \uparrow \\ \alpha\text{NANA} \quad \alpha\text{NANA}8 \leftarrow \alpha\text{NANA} \end{array}$
G_{Q1b}	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta \rightarrow 3 \text{GalNAc}\beta \rightarrow 4 \text{Gal}\beta \rightarrow 4 \text{Glc}\beta \rightarrow \text{Cer} \\ 3 \quad 3 \\ \uparrow \quad \uparrow \\ \alpha\text{NANA}8 \leftarrow \alpha\text{NANA} \quad \alpha\text{NANA}8 \leftarrow \alpha\text{NANA} \end{array}$

ویروس‌های آنفلوآنزا اتصال یابند. گانگلیوزیدها همچنین ممکن است از طریق فراهم‌سازی شاخص‌های شناسایی اختصاصی در سطح سلول، نقشی در تعاملات سلول-سلول داشته باشند.

در چندین ناهنجاری ذخیره‌ای لیپید، تجمع گلیکواسفنگولیپیدهای حاوی اسید سیالیک وجود دارد. دو مورد از شایع‌ترین گانگلیوزیدها با درگیری گانگلیوزیدهای G_{M1} (G_{M1} گانگلیوزیدوز) و G_{M2} (بیماری تی-ساکس) همراه می‌باشد. G_{M1} گانگلیوزیدوز یک بیماری متابولیکی اتوزومال مغلوب می‌باشد که با اختلال در عملکرد روانی-حرکتی، عقب



شکل ۵۹-۱۸ خلاصه‌ای از مسیرهای کاتابولیسم اسفنگولیپیدها توسط آنزیم‌های لیزوزومی. بیماری‌های کمبود آنزیمی که از نظر ژنتیکی عموماً تعیین شده‌اند، در داخل پرانتز آورده شده‌اند.

ماندگی ذهنی، بزرگی کبد و طحال و مرگ طی چند روز اول زندگی مشخص می‌شود. تجمع وسیع مغزی و احشایی GM_1 حاصل کمبود برجسته β -گالاکتوزیداز می‌باشد.

اسفنگولیپیدوزها بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی هستند

اسفنگولیپیدها در داخل لیزوزوم‌های مربوط به سلول‌های فاگوسیتیک، به‌خصوص هیستوسیت‌ها یا ماکروفاژهای سیستم رتیکیلواندوتیالی تجزیه می‌شوند که در کبد، طحال و مغز استخوان وجود دارند. تجزیه با احاطه غشاء گلبول‌های سفید و گلبول‌های قرمز آغاز

جدول ۳-۱۸ - بیماری‌های ذخیره‌ای اسفنگولیپیدی

ناهنجاری	علائم و نشانه‌های اصلی	ماده ذخیره‌ای اصلی	کمبود آنزیمی
۱. بیماری تی-ساکس	عقب‌ماندگی ذهنی، کوری، لکه قرمز آلبالویی بر روی ماکولا، مرگ بین دو تا سه سالگی	گانگلیوزید GM_2	هگزوزآمینیداز A
۲. بیماری گوشه	بزرگی کبد و طحال، خوردگی استخوان‌های بلند و لگن، عقب‌ماندگی ذهنی تنها در شکل اطفال	گلوکوسربروزید	گلوکوسربروزیداز
۳. بیماری فابری	راش پوستی، نارسایی کلیه، درد در اندام تحتانی	سرامید تری‌هگزوزید	α -گالاکتوزیداز A
۴. بیماری نیمن-پیک	بزرگی کبد و طحال، عقب‌ماندگی ذهنی	اسفنگومیلین	اسفنگومیلیناز
۵. لکودیستروفی گلوبوئید (بیماری کراب)	عقب‌ماندگی ذهنی، عدم وجود میلین	گالاکتوسربروزید	گالاکتوسربروزیداز
۶. لکودیستروفی متاکروماتیک	عقب‌ماندگی ذهنی، اعصاب با رنگ کرزیدل بنفش به رنگ قهوه‌ای مایل به زرد (متاکرومازی) دیده می‌شوند	سولفاتید	آریل سولفاتاز A
۷. گانگلیوزیدوز عمومی	عقب‌ماندگی ذهنی، بزرگی کبد، درگیری اسکلتی	گانگلیوزیدوز GM_1	GM_1 گانگلیوزید: β -گالاکتوزیداز هگزوز آمینیداز A و B
۸. بیماری ساندروف-ژاکوویچ	همانند ۱: بیماری سیر پیشرفت سریع‌تری دارد	گانگلیوزید GM_2 ، گلوبوزید	
۹. فوکوزیدوز	دژنراسیون مغز، اسپاسمی عضله، پوست نازک	پنتاهگزوزیل فوکوگلیکولیپید	α -L-فوکوزیداز

اسامی انگلیسی بیماری‌ها

1. Tay-Sachs disease, 2. Gaucher disease, 3. Fabry disease, 4. Niemann-Pick disease, 5. Globoid leukodystrophy (Krabbe disease), 6. Metachromatic leukodystrophy, 7. Generalized gangliosidosis, 8. Sandhoff-Jatzkewitz disease, 9. Fucosidosis.

می‌شود که غنی از لاکتوزیل سرامید (Cer-Glc-Gal) و همتوزید^۱ (Cer-Glc-Gal-NANA) می‌باشند. در مغز، بیشتر سربروزیدها از انواع گانگلیوزیدها هستند و به‌خصوص طی دوره نوزادی، نوسازی گانگلیوزیدی وسیع می‌باشد. کاتابولیسم اسفنگولیپید در شکل ۵۹-۱۸ خلاصه شده است. این مسیر نیاز به آنزیم‌هایی، شامل α - و β -گالاکتوزیدازها، یک β -گلوکوزیداز، یک نوروآمینیداز، هگزوزآمینیداز، فسفودی استراز اختصاصی اسفنگومیلین (اسفنگومیلیناز)، یک سولفات استراز (سولفاتاز)، و یک آمیداز اختصاصی سرامید (سرامیداز)، دارد که پیوندهای اختصاصی را تجزیه می‌کنند. خصوصیات مهم مسیر کاتابولیک عبارتند از (۱) تمامی واکنش‌ها در داخل لیزوزوم‌ها انجام می‌شوند؛ (۲) آنزیم‌ها از انواع هیدرولازها هستند؛ (۳) pH مطلوب آنزیم‌ها در دامنه ۵/۵-۳/۵ می‌باشد؛ (۴) بیشتر آنزیم‌ها نسبتاً پایدار هستند و به صورت ایزوزیم وجود دارند؛ برای مثال، هگزوزآمینیداز A (HexA) و هگزوزآمینیداز B (HexB)؛ (۵) این آنزیم‌ها گلیکوپروتئین‌هایی هستند که اغلب اتصال محکم به غشاء لیزوزومی دارند؛ و (۶) ترکیبات واسطه مجاور در مسیر، از نظر یک ملکول قند، یک ملکول سولفات، یا یک ریشه اسید چرب با یکدیگر اختلاف دارند و با برداشت یک جزء، نظیر قند و سولفات، در هر زمان توسط واکنش‌های غیرقابل برگشت به یکدیگر تبدیل می‌شوند.

1. Hematoside

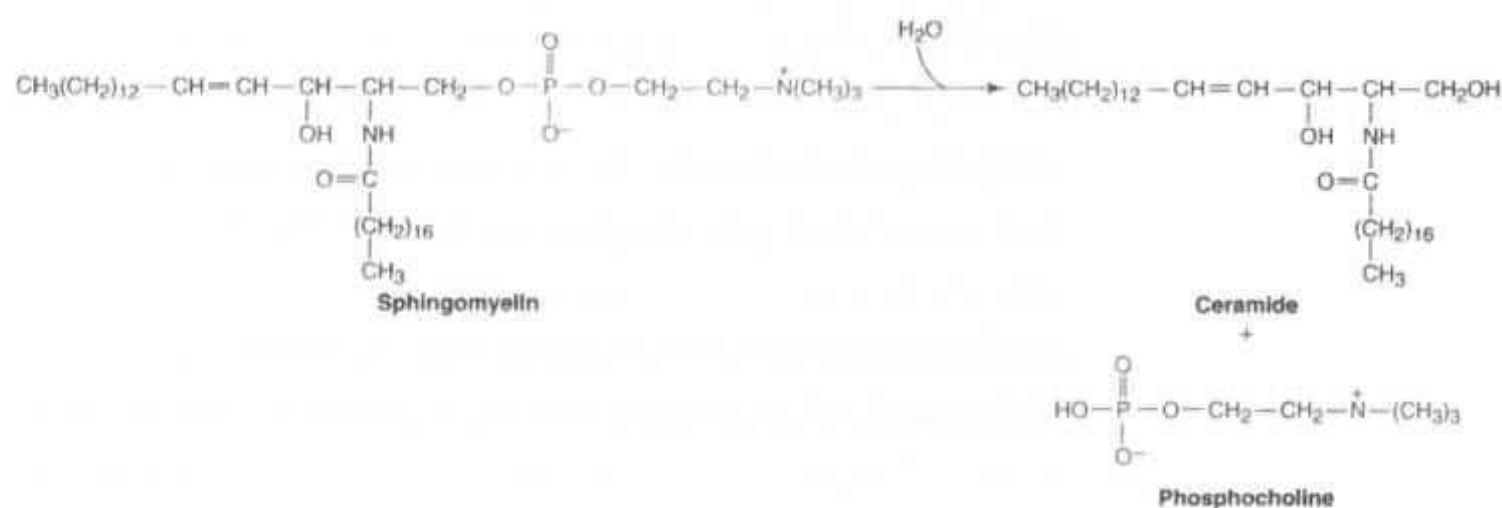
کاتابولیسم اسفنگولیپید به طور طبیعی به آرامی انجام شده و تمامی گلیکواسفنگولیپیدها و اسفنگومیلین به اجزاء تشکیل دهنده خود تجزیه می شوند. هرچند، وقتی فعالیت یک آنزیم در مسیر به دلیل نقص ژنتیکی کاهش قابل توجهی دارد، آنگاه سوسترای آن آنزیم تجمع یافته و در داخل لیزوزوم های بافتی رسوب می کند که در آن کاتابولیسم اسفنگولیپید مذکور به طور طبیعی رخ می دهد. برای اکثر واکنش های موجود در شکل ۵۹-۱۸، یک کمبود آنزیمی شرح داده شده است. این ناهنجاری ها که اسفنگولیپیدوز نامیده می شوند، در جدول ۳-۱۸ خلاصه شده اند.

خصوصیات مشترک بیماری های ذخیره ای لیپید عبارتند از (۱) معمولاً تنها یک اسفنگولیپید در اعضاء درگیر تجمع می یابد، (۲) قسمت سرآمیدی در لیپیدهای ذخیره ای مختلفی مشترک است، (۳) سرعت ستر لیپید تجمع یافته طبیعی می باشد، (۴) یک آنزیم کاتابولیک از دست رفته است، و (۵) کمبود آنزیمی در تمامی بافت ها وجود دارد.

آزمون های تشخیصی اسفنگولیپیدوزها

تشخیص اسفنگولیپیدوزها با بیوپسی عضو درگیر، معمولاً مغز استخوان، کبد، یا مغز، براساس زمینه مورفولوژیکی متکی بر ظاهر بسیار مشخص لیپید ذخیره ای موجود در داخل لیزوزوم ها صورت می پذیرد. آزمایش تعیین فعالیت آنزیمی، این تشخیص را مورد تأیید قرار می دهد. برای اهداف تشخیصی از لکوسیت های محیطی، فیبروبلاست های کشت شده و پرز کوریونیک که به طور طبیعی آنزیم مربوطه را بیان می کنند، استفاده می گردد. در برخی موارد (برای مثال، بیماری تی-ساکس) می توان از سرم یا اشک برای تشخیص استفاده نمود. اسفنگولیپیدوزها در اکثر موارد اتوزومال مغلوب هستند و بیماری تنها در هموزیگوت هایی مشاهده می شود که در هر دو آلل نقص دارند. با آزمون های آنزیمی می توان حاملین و هتروزیگوت ها را مورد شناسایی قرار داد.

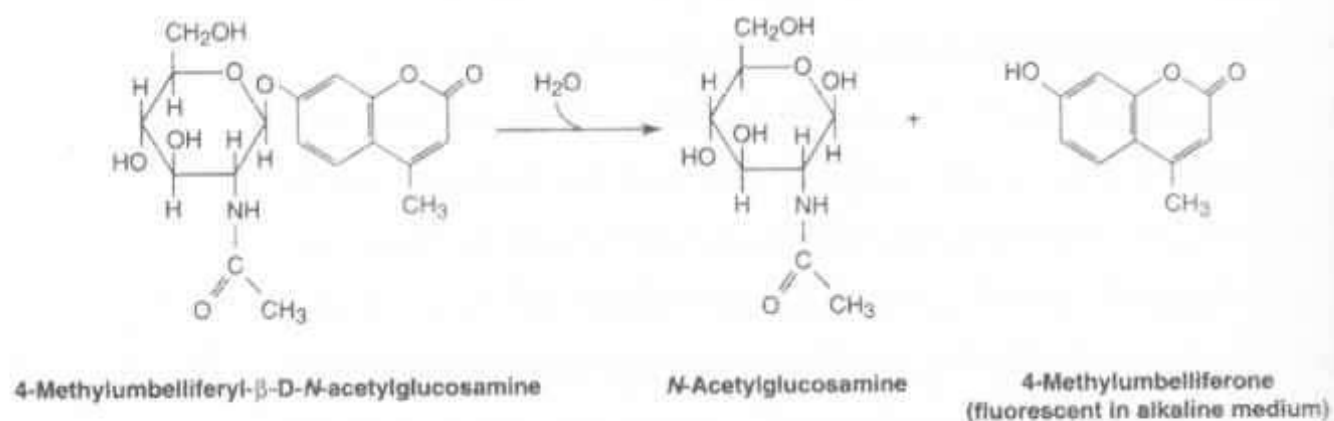
در بیماری نیمن-پیک، آنزیم معیوب اسفنگومیلیناز است (شکل ۶۰-۱۸). اسفنگومیلین،



شکل ۶۰-۱۸ واکنش اسفنگولیپاز

نشانداز با C_{14} در گروه‌های متیل کولین، سوسترای مفیدی برای تعیین فعالیت اسفنگومیلیناز است. عصاره گلبول‌های سفید خون افراد سالم کنترل، تولید فسفوکولین می‌کند که محلول در آب است. استخراج محیط آنکو با میون نهایی یا حلال آلی نظیر کلروفرم، رادیواکتیویتی را در فاز بالایی آبی نشان خواهد داد. گلبول‌های سفید خون یک بیمار مبتلا به بیماری نیمین-بیک رادیواکتیویتی (یعنی، فسفوکولینی) را در فاز آبی نشان نمی‌دهد و یا میزان آن کم می‌باشد. بیماری تی-ساگس، شایع‌ترین شکل گانگلیوزیدوز GM_2 ، با استفاده از یک سوسترای ساختگی تشخیص داده می‌شود. سلول‌های گانگلیونی کورتکس مغز در این ناهنجاری کشته شده متورم شده و لیروزوم‌های متعددی مملو از لیپید اسیدی GM_2 گانگلیوزید هستند. سلول‌های گانگلیونی از دست رفته، ازدیاد سلول‌های گلیال و دمیالیناسیون اعصاب محیطی وجود دارد. یافته تشخیصی یک لکه قرمز آلبالویی بر روی ماکولا می‌باشد که حاصل تورم و نکروز سلول‌های گانگلیونی در چشم می‌باشد. برای تأیید تشخیص از سوسترای ۴-متیل-اومبلی فریل- $N-\beta$ -استیل گلوکزآمین استفاده می‌شود. هیدرولیز سوسترای توسط هگزوزآمینیداز A که در این بیماری کمبود آن وجود دارد، سبب تولید فلورسنت شدید مربوط به ۴-متیل-اومبلی فرون می‌شود (شکل ۶۱-۱۸). متأسفانه، احتمال دارد به واسطه وجود هگزوزآمینیداز B که در این بیماری کمبود آن وجود ندارد، تشخیص مغشوش شود. این مشکل معمولاً با توجه به این مزیت برطرف می‌گردد که هگزوزآمینیداز A در برابر حرارت نسبتاً ناپایدار است، در حالی که هگزوزآمینیداز B در برابر حرارت پایدار می‌باشد. ابتدا فعالیت کل اندازه‌گیری شده و سپس بخشی از عصاره بافتی یا نمونه سرم تا $55^\circ C$ برای یک ساعت حرارت داده می‌شود. تفاوت بین این دو آزمون معیاری از فعالیت هگزوزآمینیداز A می‌باشد و برای تصمیم‌گیری در خصوص تشخیص مورد استفاده قرار می‌گیرد.

وقتی یک حامل بیماری ذخیره‌ای لیپید مورد شناسایی قرار گرفته یا در صورتی که از قبل یک کودک مبتلا در خانواده وجود داشته باشد، حاملگی‌های در خطر این بیماری را می‌توان پایش نمود. تمامی ناهنجاری‌های ذخیره لیپیدی به صورت ناهنجاری‌های ژنتیکی



شکل ۶۱-۱۸ واکنش β -هگزوزآمینیداز.



تشخیص بیماری گوشه در بالغین

بیماری گوشه (OMIM ۲۳۰۸۰۰) یک بیماری ارثی متابولیسیم لیپید است که در آن گلوکوسر پروزید در داخل ماکروفاژهای سیستم رتیکیلونالدونلیال تجمع می‌یابد. به دلیل تعداد زیاد ماکروفاژهای موجود در طحال، مغز استخوان و کبد، معمول‌ترین نشانه‌ها و علائم این بیماری شامل بزرگی کبد، بزرگی طحال، و اثرات برجسته آنها به صورت کاهش پلاکت، کم‌خونی و درد استخوانی می‌باشند. بیماری گوشه حاصل کمبود گلوکوسر پروزیداز می‌باشد. برخی بیماران نظیر اطفال از مشکلات عصبی رنج می‌برند، در حالی که بقیه علامتی را تا دوران بزرگسالی نشان نمی‌دهند. تشخیص رami توان با آزمایش لکوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها از نظر توانایی در هیدرولیز پیوند β -گلیکوزیدی سوبستراهای ساختگی (فعالیت β -گالاکتوزیدی) یا گلوکوسر پروزید (فعالیت گلوکوسر پروزیداز) انجام داد. بیماری گوشه با انفوزیون منظم گلوکوسر پروزیداز خالص شده درمان شده است و به نظر می‌رسد کارایی بلند-مدت این درمان خوب می‌باشد.

اتوزومال مغلوب انتقال داده می‌شوند. بیماری فابری وابسته به کروموزوم X می‌باشد. در شرایط اتوزومال، از نظر آماری یک چهارم جنین‌ها هموزیگوس (یا همی زیگوس در بیماری فابری)، دو جنین حامل و یکی کاملاً طبیعی خواهند بود. از آزمون‌های آنزیمی برای جستجوی جنین‌های مبتلا و حامل در داخل رحم، با استفاده از فیبروبلاست‌های کشت شده حاصل از آمنیوسنتز به عنوان منبع آنزیم، استفاده می‌شود.

درمان با جایگزینی آنزیمی برای بیماری گوشه و بیماری فابری در دسترس قرار دارد و در حال ابداع برای چندین اسفنگولیپیدوز دیگر می‌باشد. پیشگیری اسفنگولیپیدوزها از طریق مشاوره ژنتیک براساس آزمون‌های آنزیمی و آنالیز DNA در دسترس قرار دارد. بحث پیرامون تشخیص و درمان بیماری گوشه در ارتباط بالینی ۱۸-۵ آورده شده است.

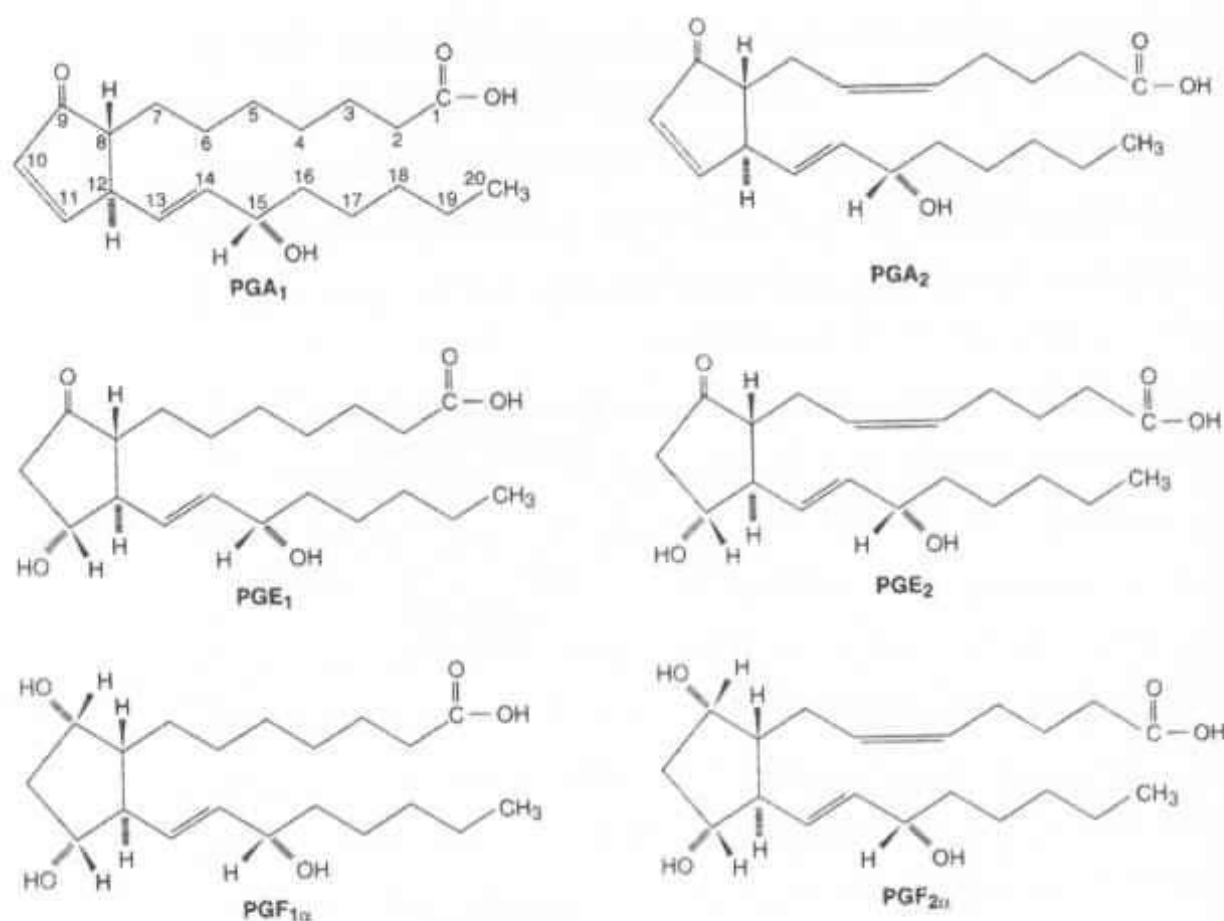
۱۸-۵ • پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها

پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها مشتقات اسیدهای منوکرپوکسیلیک هستند.

در سلول‌های پستانداران، دو مسیر اصلی متابولیسیم اسید آراشیدونیک منتهی به تولید مدیاتورهای مهمی برای فعالیت‌های حلقوی و یکنی می‌شوند: مسیر سیکلواکسیژناز و مسیر لپوکسیژناز. سوبسترای هر دو مسیر اسید آراشیدونیک آزاد است. مسیر سیکلواکسیژناز منتهی به تولید مجموعه‌ای از ترکیبات شامل پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها می‌شود. پروستاگلاندین‌ها به واسطه توانایی خود در تسریع انقباض عضلات روده و رحم و کاهش فشار خون کشف شدند. با وجود پیچیدگی ساختمانی و تنوع فعالیت‌های گاهی مغایر آنها که سبب بی‌نتیجگی فعالیت می‌شود، اثرات فارماکولوژیکی قوی پروستاگلاندین‌ها سبب افزایش اهمیت این ترکیبات در بیولوژی انسانی و پزشکی شده است. به استثناء گلیکول‌های قرمز خون، پروستاگلاندین‌ها تقریباً توسط تمامی سلول‌های پستانداران تولید و ترشح می‌شوند. پروستاگلاندین‌ها در سلول‌ها ذخیره نمی‌شوند و بلافاصله بعد از سنتز ترشح می‌گردند. ساختمان پروستاگلاندین‌های معمولی A، E و F در شکل ۱۸-۶۲ نشان داده شده است. تمامی اینها از نظر ساختمانی با اسید پروستاگوانوئیک ارتباط دارند (شکل ۱۸-۶۳). توجه داشته باشید که پروستاگلاندین‌ها حاوی گروه‌های عامل متعددی هستند؛ برای مثال، PGE_2 حاوی یک گروه کربوکسیل، یک حلقه β -هیدروکسی-کتون، یک الکل آلکیلی و دو پیوند دوگانه می‌باشد. براساس گروه عامل موجود در حلقه سیکلوپنتان، سه کلاس تمایز داده می‌شوند: سری E حاوی یک گروه حلقه β -هیدروکسی-کتون، سری F از نوع ۳،۱-دیول‌ها، و سری A از کتون‌های α ، β -غیراشباع. اعداد پایین نگاشت ۱، ۲ و ۳ اشاره به تعداد پیوندهای دوگانه موجود در زنجیر جانبی دارد. پایین نگاشت α اشاره به کونفیگوراسیون در گروه هیدروکسیل کربن ۹ دارد. یک گروه α -هیدروکسیل به سمت پایین صفحه حلقه امتداد دارد.



شکل ۱۸-۶۳ ساختمان اسید پروستاگوانوئیک.



شکل ۶۲-۱۸ ساختمان پروستاگلاندین‌های اصلی.

www.Lehninger.ir

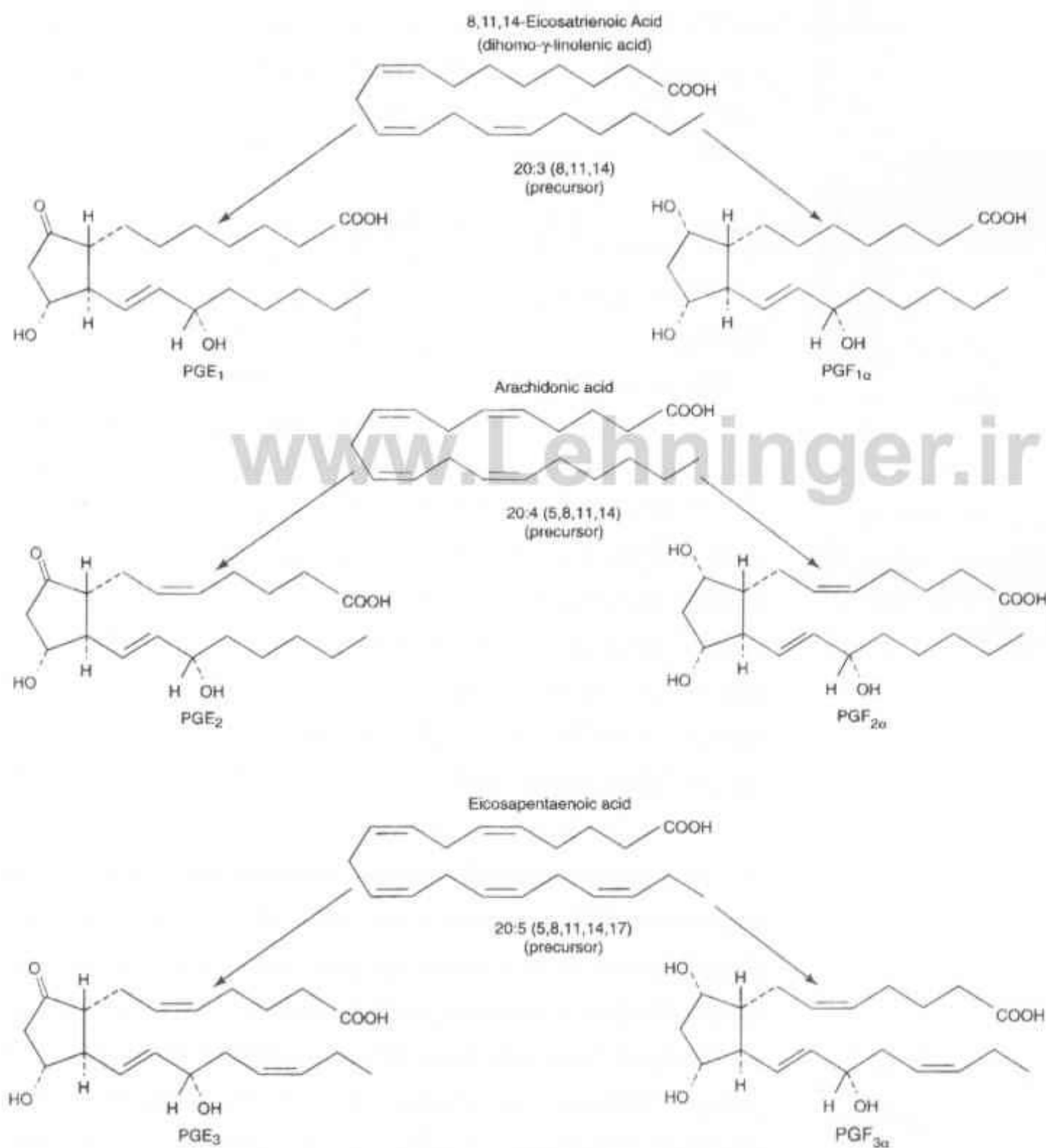
مهمترین پیش‌ساز غذایی پروستاگلاندین‌ها، اسید لینولئیک [۱۸:۲(۹،۱۲)]، یک اسید چرب ضروری می‌باشد. روزانه بزرگسالان حدود ۱۰ گرم اسید لینولئیک می‌خورند. قسمت کمی از این میزان از طریق طویل‌سازی و ایجاد پیوند دوگانه در کبد به اسید آراشیدونیک (اسید ایکوزاترآنوئیک) و مقداری نیز به دی‌هَمو- γ -لینولئیک تبدیل می‌شود. از آنجایی که کل دفع روزانه پروستاگلاندین‌ها و متابولیت‌های آنها تنها حدود ۱ mg می‌باشد، تولید پروستاگلاندین‌ها از نظر کمی یک مسیر غیرمهم در کل متابولیسم اسیدهای چرب است. هرچند، متابولیسم پروستاگلاندین‌ها کاملاً وابسته به منبع منظم و ثابت اسید لینولئیک می‌باشد.

سنتز پروستاگلاندین‌ها نیازمند یک سیکلواکسیژناز است

پیش‌سازهای بلافصل پروستاگلاندین‌ها شامل اسیدهای چرب ۲۰ کربنه با چند پیوند دوگانه می‌باشد که دارای سه، چهار یا پنج پیوند دوگانه کربن-کربن هستند. از آنجایی که اسید آراشیدونیک و اکثر متابولیت‌های آن ۲۰ کربن دارند، به آنها ایکوزانوئید گفته می‌شود. این اسیدهای چرب در هنگام تغییر به پروستاگلاندین‌ها، حلقوی شده و اکسیژن را برداشت می‌کنند. تعداد پیوندهای دوگانه کربن-کربن موجود در زنجیر یک پروستاگلاندین خاص بستگی به پیش‌ساز اسید چرب دارد. اسید دی‌هَمو- γ -لینولئیک [۲۰:۳(۸،۱۱،۱۴)] پیش‌ساز برای PGE₁ و PGF_{1α}، اسید آراشیدونیک [۲۰:۴(۵،۸،۱۱،۱۴)] پیش‌ساز

برای PGE_2 و $\text{PGF}_{2\alpha}$ ، و اسید ایکوزاپنتانوئیک [$20:5(5,8,11,14,17)$] پیش‌سازی برای PGE_3 و $\text{PGF}_{3\alpha}$ می‌باشد (شکل ۶۴-۱۸).

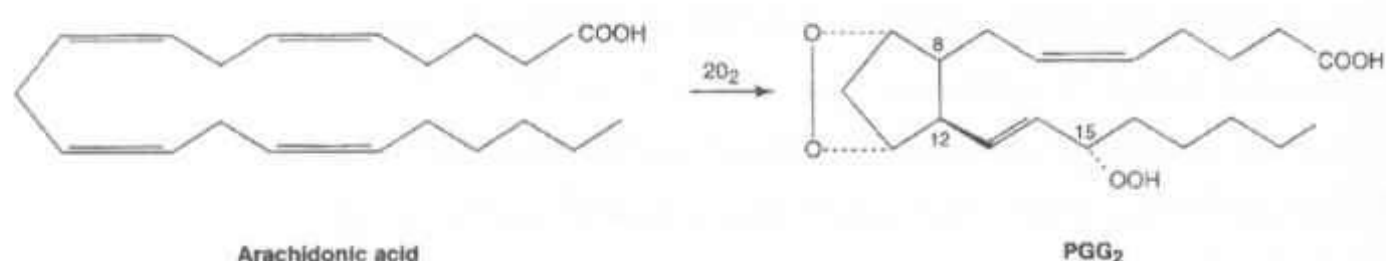
پروستاگلاندین‌های سری ۲ که از اسید آراشیدونیک مشتق می‌شوند، پروستاگلاندین‌های اصلی موجود در انسان هستند و بیشترین اهمیت بیولوژیکی را دارند. اسید آراشیدونیک با عمل فسفولیپاز A_2 از فسفولیپیدهای غشایی آزاد می‌شود. این مرحله محدودکننده-



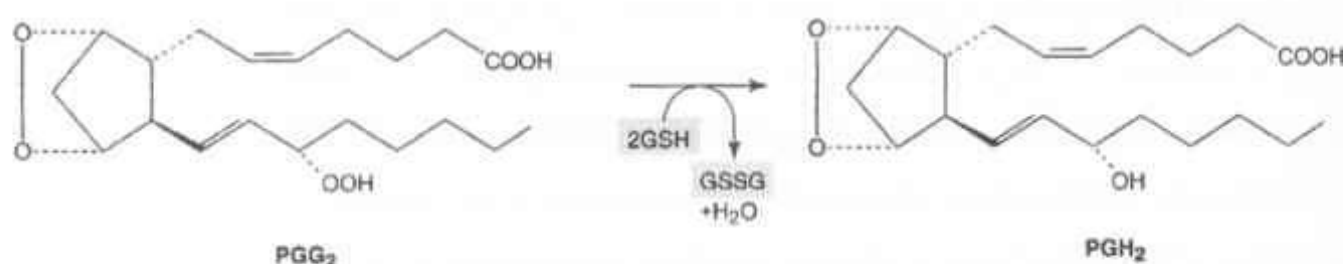
شکل ۶۴-۱۸ سنتز پروستاگلاندین‌های E و F از پیش‌سازهای اسید چرب.

سرعت در سنتز پروستاگلاندین است و برخی عواملی که سبب تحریک در تولید پروستاگلاندین ها می شوند، از طریق تحریک فسفولیپاز A_2 عمل می کنند. استرهای کلستریل حاوی اسید آراشیدونیک نیز به عنوان منبع اسید آراشیدونیک عمل می کنند. آنزیم کلیدی بیوسنتز پروستا-گلاندین ها، پروستاگلاندین G/H سنتاز (PGS) دوکاره می باشد که حلقوی شدن اکسیداتیو اسیدهای چرب غیراشباع دارای چند پیوند دوگانه را کاتالیز می کنند.

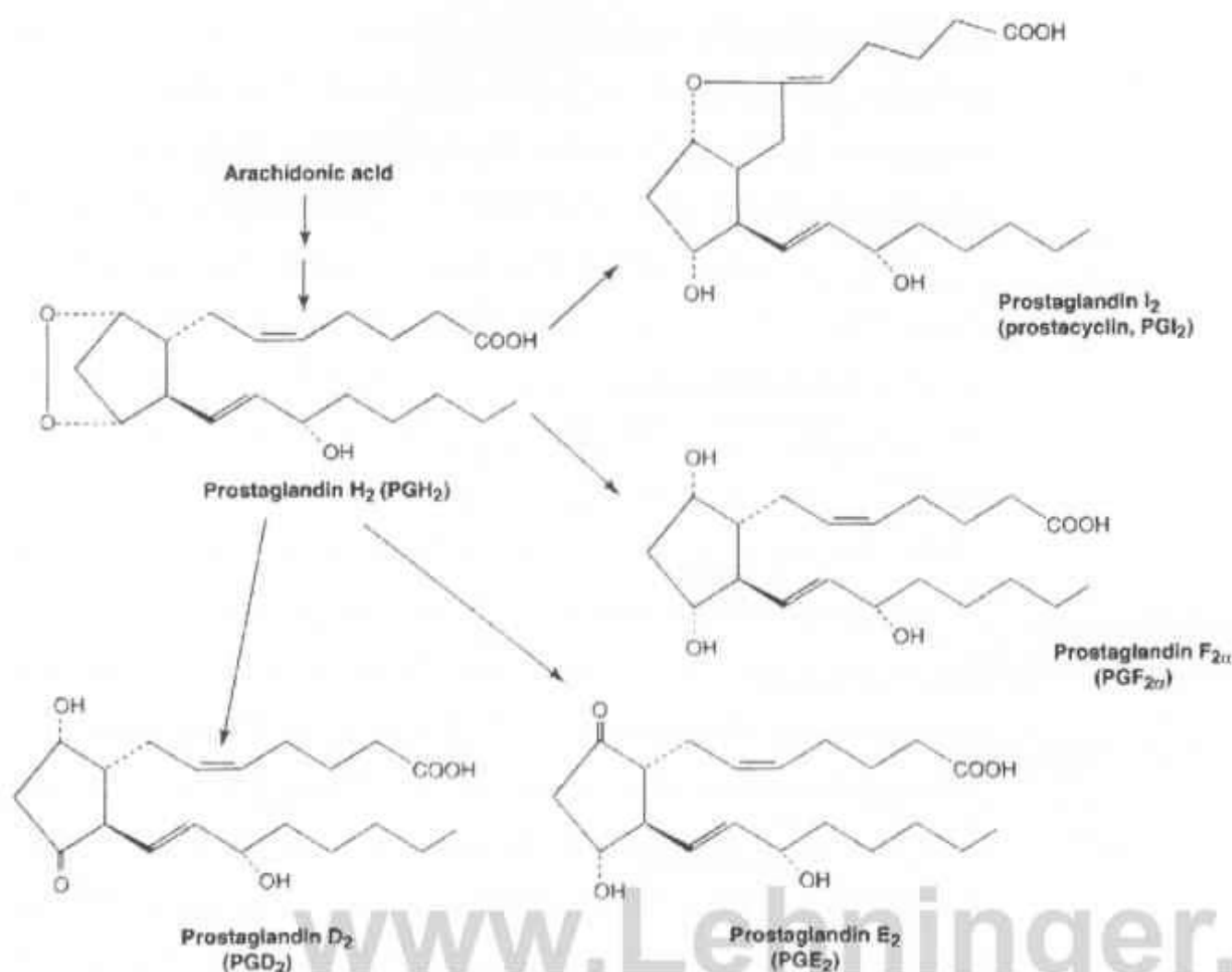
جزء سیکلواکسیژناز (COX) آنزیم PGS حلقوی شدن $C8 - C12$ اسید آراشیدونیک را در جهت تولید ۹،۱۱-آندوپراکسید ۱۵-هیدروپراکسید یا PGG_2 کاتالیز می کند. این واکنش نیاز به دو ملکول اکسیژن ملکولی دارد (شکل ۶۵-۱۸) و مستلزم برداشت ۱۳-پرو-S-هیدروژن اسید آراشیدونیک به طریق با ویژگی فضایی می باشد. سپس PGG_2 توسط جزء پراکسیدازی وابسته به گلوپروتئین احیاء شده (هیدروپراکسیداز PG) PGS به پروستاگلاندین H تبدیل می شود (شکل ۶۶-۱۸). واکنش های حلقوی سازی اسیدهای چرب غیراشباع دارای چند پیوند دوگانه در غشاء شبکه آندوپلاسمی انجام می شود. مسیرهای اصلی بیوسنتز پروستاگلاندین ها در شکل ۶۷-۱۸ خلاصه شده اند. برحسب نوع سلول، آنزیم های مختلفی تولید پروستاگلاندین های سری E، D، و F و ترومبوکسان ها و پروسیکلین (PGI_2) را وساطت می کنند. نتیجه تولید مقداری ویژگی بافتی از نظر نوع و کمیت پروستاگلاندین تولیدی می باشد. در کلیه و طحال، PGE_2 و $PGF_{2\alpha}$ پروستاگلاندین های اصلی تولیدی هستند. برعکس، عروق خونی بیشتر تولید PGI_2 و $PGF_{2\alpha}$ می کنند. در قلب، PGE_2 ، $PGF_{2\alpha}$ و PGI_2 به مقادیر تقریباً برابر تولید می شوند. ترومبوکسان (TXA_2) آندوپراکسید پروستاگلاندینی اصلی تولیدی در پلاکت ها می باشد.



شکل ۶۵-۱۸ واکنش سیکلواکسیژناز.



شکل ۶۶-۱۸ تبدیل PGG_2 به PGH_2 ؛ واکنش PG هیدروپراکسیداز (PGH سنتاز).

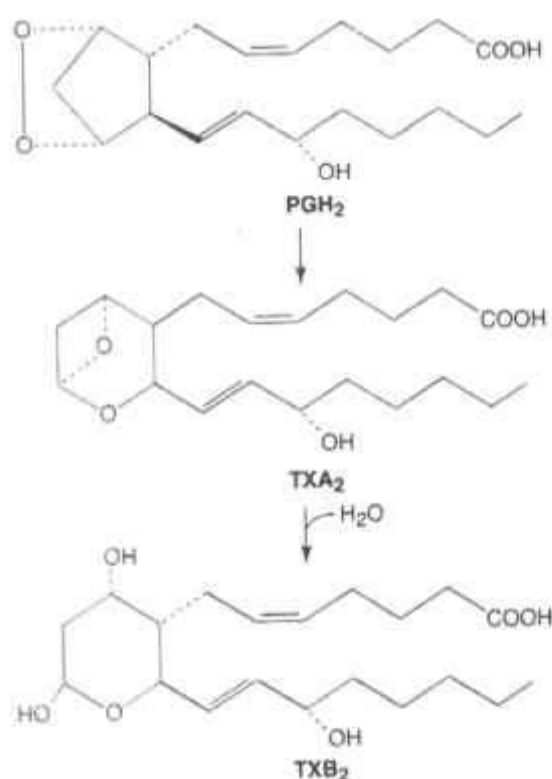


شکل ۶۷-۱۸ راه‌های اصلی بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها.

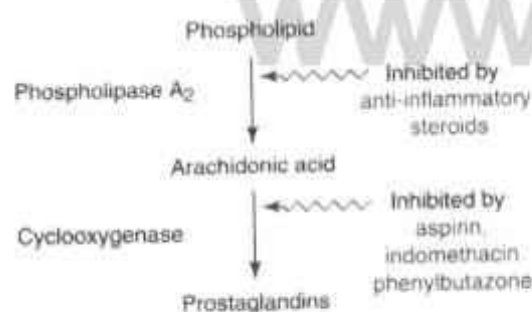
دو شکل سیکلواکسیژناز (COX) یا پروستاگلاندین G/H سنتاز (PGS) وجود دارد. COX-1 یا PGS-1، یک آنزیم دائمی مخاط معده، پلاکت‌ها، آندوتلیوم عروقی، و کلیه است. COX-2 یا PGS-2 یک آنزیم قابل القاء است که در پاسخ به التهاب تولید می‌شود. هر دوی این پروستاگلاندین سنتازها، همودیمر هستند. هر دو زیرواحد دومن‌های PG هیدروپراکسیدازی و سیکلواکسیژنازی دارند و این دو مرکز کاتالیتیک در نزدیکی یکدیگر قرار دارند. دومن سومی، دومن اتصال به غشاء، نیز وجود دارد که از طریق آن آنزیم به شبکه آندوپلاسمی اتصال می‌یابد. COX-2 اساساً در ماکروفاژها و منوسیت‌های فعال‌شده توسط فاکتور فعال‌کننده پلاکتی^۱ (PAF)، اینترلوکین-۱، یا لیپوپلی ساکارید (LPS) باکتریایی، و همچنین در سلول‌های عضله صاف، سلول‌های آندوتلیال و اپی‌تلیال، و نوزون‌ها بیان می‌شود. القاء COX-2 توسط گلوکوکورتیکوئیدها مهار می‌گردد.

پروستاگلاندین‌ها نیمه عمر بسیار کوتاهی دارند. این ترکیبات بلافاصله بعد از آزادسازی، سریعاً توسط یک فرایند وابسته به گیرنده برداشت و یا اکسیداسیون گروه ۱۵-هیدروکسی

1. Platelet-activating factor



شکل ۶۸-۱۸ سنتز PGH2 از TXB2



شکل ۶۹-۱۸ محل اثر مهارکننده‌های سنتز پروستاگلاندین‌ها

یا β -اکسیداسیون از انتهای کربوکسیل غیرفعال می‌شوند. ریه‌ها نقش مهمی در غیرفعال‌سازی پروستاگلاندین‌ها دارند.

ترومبوکسان‌ها متابولیت‌های شدیداً فعال آندوپراکسید پروستاگلاندینی نوع PGG_2 و PGH_2 هستند که در آنها حلقه سیکلوپنتان توسط یک حلقه شش اتمی حاوی اکسیژن (اکسان) جایگزین می‌شود. واژه ترومبوکسان اشاره به پتانسیل تولید لخته توسط آنها دارد. ترومبوکسان A_2 سنتاز شبکه آندوپلاسمی در ریه و پلاکت‌ها فراوان است و آندوپراکسید PGH_2 را به TXA_2 تبدیل می‌کند. نیمه-عمر TXA_2 در آب بسیار کم ($t_{1/2}$ حدود یک دقیقه) است و سریعاً از طریق واکنشی که در شکل ۶۸-۱۸ نشان داده شده است، به ترومبوکسان B_2 (TXB_2) تبدیل می‌گردد.

تولید پروستاگلاندین توسط عوامل ضدالتهابی استروئیدی و غیراستروئیدی مهار می‌شود. داروهای غیراستروئیدی ضدالتهابی (NSAIDs) نظیر آسپیرین (اسید استیل سالیسیلیک)، ایندومتاسین، و فنیل بوتازون، تولید پروستاگلاندین را از طریق مهار سیکلوآکسیژناز، متوقف می‌سازند. آسپیرین با استیل‌اسیون این آنزیم را مهار می‌کند. NSAIDهای دیگر از طریق اتصال کووالان، به جای استیل‌اسیون، سبب مهار سیکلوآکسیژناز می‌شوند؛ این داروها را NSAIDهای غیرآسپیرینی می‌نامند. آسپیرین اثری بیشتری بر $COX-1$ نسبت به $COX-2$ دارد. اکثر NSAIDها $COX-2$ را بیش از $COX-1$ مهار می‌کنند. این داروها اثرات جانبی ناخواسته دارند؛ برای مثال، کم‌خونی آپلاستیک می‌تواند از درمان با فنیل بوتازون حاصل شود. داروهای ضدالتهابی استروئیدی نظیر هیدروکورتیزون، پردنیزون و بتامتازون از طریق مهار فعالیت فسفولیپاز A_2 و تداخل با آزادسازی اسید آراشیدونیک سبب مهار فعالیت فسفولیپاز A_2 می‌شود (شکل ۶۹-۱۸). خانواده‌ای از پروتئین‌ها تحت عنوان آنکسین‌ها^۱ مهار کورتیکو-ستروئیدی $COX-2$ را وساطت می‌کنند.

شناخت ضعیفی از کنترل سنتز پروستاگلاندین‌ها وجود دارد. به‌طور کلی، به نظر می‌رسد آزادسازی پروستاگلاندین با تحریک هورمونی و عصبی یا توسط فعالیت عضلانی صورت می‌گیرد. برای مثال، هیستامین سبب افزایش غلظت پروستاگلاندین در ترشحات معده می‌شود. به علاوه، پروستاگلاندین‌ها در هنگام زایمان و بعد از آسیب سلولی (برای مثال، پلاکت‌هایی که در معرض ترومبین و ریه‌های تحریک‌شده توسط گرد و غبار، قرار گرفته‌اند) آزاد می‌شوند.

پروستاگلاندین‌ها اثرات فیزیولوژیکی متعددی دارند

پروستاگلاندین‌ها مدیاتورهای طبیعی التهاب هستند. واکنش‌های التهابی در اکثر موارد مفاصل (برای مثال، آرتریت روماتوئید)، پوست (برای مثال، پسوریازیس)، و چشم‌ها را درگیر می‌کنند.

و اغلب با کورتیکواستروئیدهایی درمان می‌شوند که مانع سنتز پروستاگلاندین‌ها می‌گردند. تجویز PGE_2 و PGE_1 سبب القاء قرمزی و حرارت (ناشی از اتساع شریانچه‌ها)، تورم و خیز حاصل از افزایش خصوصیات نفوذپذیری مویرگی التهاب می‌شوند. PGE_2 تولیدی در سلول‌های ایمنی (برای مثال، ماکروفاژها، ماست سل‌ها و سلول‌های B) سبب تحریک کموناکسی سلول‌های T می‌شود. PGE_2 به‌میزانی که سبب درد نمی‌شود، قبل از تجویز هیستامین و برادی‌کینین، سبب افزایش شدت و مدت درد حاصل از این دو عامل می‌گردد. پیروژن‌ها (عوامل تب‌زا) مسیر سنتز پروستاگلاندین‌ها را همراه با آزادسازی PGE_2 در هیپوتالاموس، محل تنظیم درجه حرارت، فعال می‌کنند. آسپیرین به‌عنوان یک داروی ضدتب از طریق مهار سیکلواکسیژناز عمل می‌کند.

پروستاگلاندین‌ها در رحم سنتز می‌شوند که در آنجا بافت‌ها را نرم کرده و انقباض را برای خروج جنین تحریک می‌کنند. افزایش تولید PGE_2 در داخل فولیکول تخمدان برای تخمک‌گذاری ضروری است. آگونیست PGE میزوپروستول^۱ برای القاء زایمان و خاتمه حاملگی‌های ناخواسته مورد استفاده قرار گرفته است. همچنین شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهند سری PGE ممکن است در درمان ناباروری مردان مؤثر باشد.

پروستاگلاندین‌های سنتتیک در مهار ترشح اسید معده مبتلایان به اولسر پپتیک بسیار مؤثر هستند. به نظر می‌رسد که این ترکیبات مانع تولید cAMP در سلول‌های مخاطی معده شده و بهبودی اولسرهای معده را تسریع می‌کنند. PGE ، PGA و PGI_2 از طریق گشاد نمودن عروق سبب کاهش فشار خون شریانی و به موجب آن افزایش جریان خون موضعی و کاهش مقاومت محیطی می‌گردند. TXA_2 سبب انقباض عضله صاف عروقی و مزانژيوم گلومرولی می‌شود. در جنین، PGE_2 گشادی مجرای شریانی را قبل از تولد حفظ می‌کند. در صورتی که این مجرا بعد از تولد باز باقی بماند، با استفاده از ایندومتاسین به‌عنوان مهارکننده سیکلو-اکسیژناز می‌توان سبب تسریع در بسته شدن آن شد. در صورتی که نوزادی با ناهنجاری‌های مادرزادی متولد شد که در آن امکان اصلاح نقص به طریق جراحی وجود داشته باشد، انفوزیون پروستاگلاندین‌ها سبب حفظ جریان خون از طریق این مجرا تا زمان انجام جراحی شود.

PGI_2 مانع تجمع پلاکتی می‌شود، در حالی که PGE_2 و TXA_2 این فرایند ایجاد لخته را تسریع می‌کنند. TXA_2 توسط پلاکت‌ها تولید شده و مسئول تجمع آنها در هنگام تماس با برخی سطوح خارجی، کلاژن، یا ترومبین می‌باشد. سلول‌های آندوتلیال پوشاننده دیواره عروق خونی، PGI_2 را آزاد می‌کنند که ممکن است علت نجسییدن پلاکت‌ها به دیواره عروق خونی سالم باشد. PGE_2 و PGD_2 عروق خونی موجود در کلیه را متسع نموده و سبب افزایش جریان خون در کلیه‌ها می‌شوند. اینها همچنین ترشح سدیم و میزان فیلتراسیون گلومرولی را تنظیم می‌کنند.

1. Misoprostol

۶-۱۸ • لیپوکسیژناز و اسیدهای اکسی ایکوزاتترانوئیک

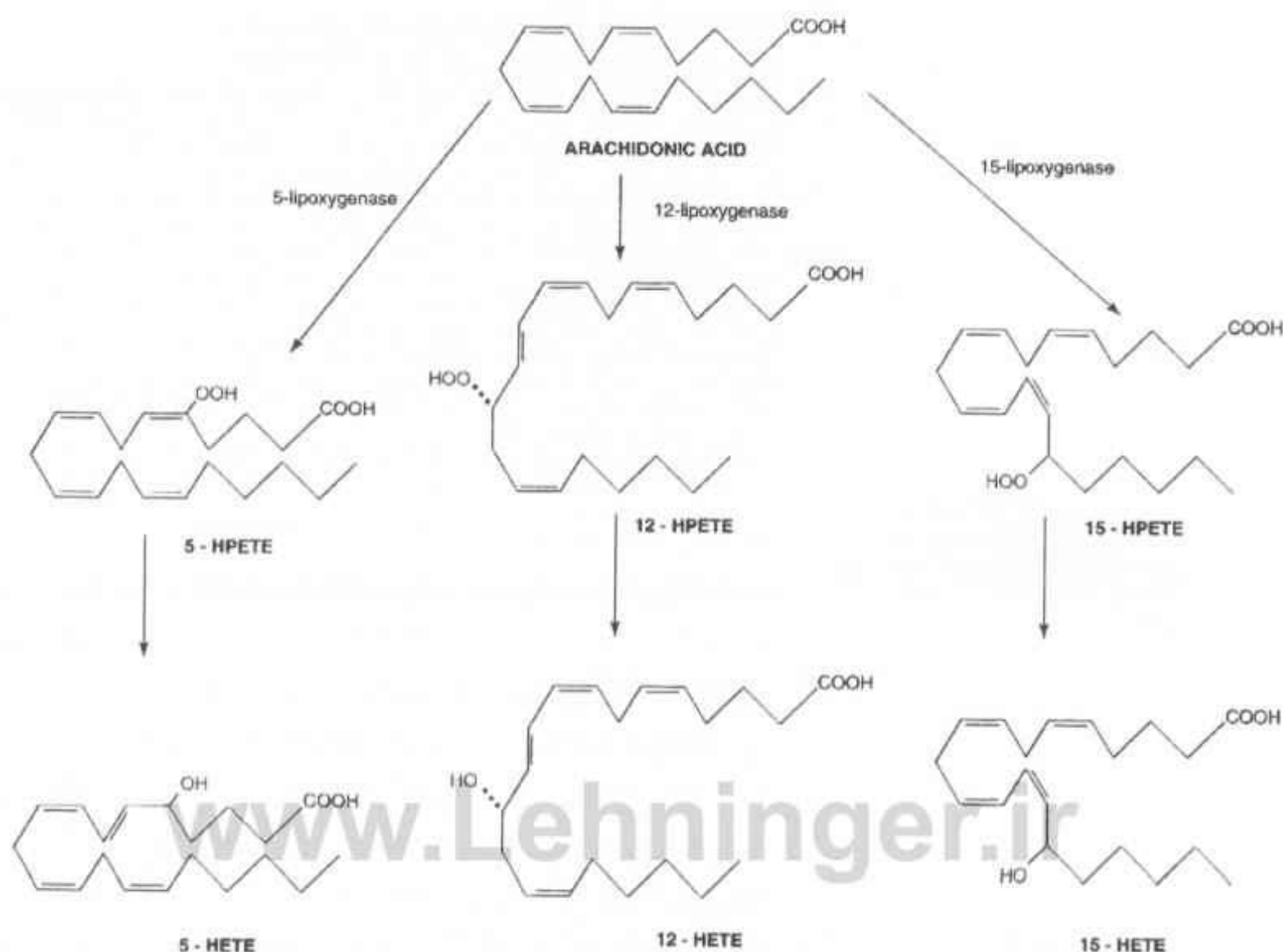
سیکلوآکسیژناز اسیدهای چرب غیراشباع دارای چند پیوند دوگانه را به مسیر پروستاگلاندینی هدایت می‌کند که اسید آراشیدونیک سوبسترای آن می‌باشد. لیپوکسیژناز دی‌اکسیژنازی است که آن هم بر روی اسید آراشیدونیک عمل می‌کند. لیپوکسیژنازهای مختلف برای پیوند دوگانه اسید آراشیدونیک اختصاصی هستند که حمله اکسیژنی ابتدا در آنجا رخ می‌دهد (برای مثال موقعیت‌های ۵، ۱۱ یا ۱۵). در انسان، مهمترین لکوترین‌ها شامل محصولات ۵-لیپوکسیژناز هستند که ناهنجاری‌های التهابی را وساطت می‌کنند. لیپوکسیژنازها به‌طور گسترده‌ای در گیاهان و قارچ‌ها و همچنین در حیوانات وجود دارند، ولی در مخمرها و اکثر پروکاریوت‌ها یافت نمی‌شوند. اینها آهن غیرهمی دارند و در زمانی فعال هستند که آهن به شکل فریک باشد.

اسیدهای منوهیدروپراکسی ایکوزاتترانوئیک محصولات فعالیت لیپوکسیژناز هستند

لیپوکسیژنازها یک گروه هیدروپراکسی را به اسید آراشیدونیک اضافه نموده تا تولید اسیدهای منوهیدروپراکسی ایکوزاتترانوئیک^۱ (HPETEs) شود (شکل ۷۰-۱۸). برخلاف سیکلوآکسیژناز مربوط به پروستاگلاندین آندوپراکسید سنتاز که بیس-اکسیژناسیون اسیدهای چرب غیراشباع به آندوپراکسید را کاتالیز می‌کند، لیپوکسیژنازها منواکسیژناسیون اسیدهای چرب غیراشباع را به هیدروپراکسیدهای آلیلی کاتالیز می‌کنند. استخلاف هیدروپراکسی اسید آراشیدونیک توسط لیپوکسیژنازها ممکن است در موقعیت ۵، ۱۲ یا ۱۵ رخ دهد. یک ۱۵-لیپوکسیژناز (15-LOX) اسید آراشیدونیک را در کربن ۱۵ اکسیژنه می‌کند. 5-HPETE در پلاکت‌ها، سلول‌های جزایر پانکراس، عضله صاف عروقی و سلول‌های گلوامرولی غالب است؛ و 15-HPETE محصول اصلی در رتیکولوسیت‌ها، انوزینوفیل‌ها، لنفوسیت‌های T و سلول‌های ایی تلبال تراشه‌ای است. ۵-، ۱۲- و ۱۵-لیپوکسیژنازها اساساً در سیتوزول وجود دارند. از آنجایی که اتم کربن اکسیژنه موجود در HPETEs نامتقارن است، دو ایزومر فضایی احتمالی (R) یا (S) برای این اسید هیدروپراکسی وجود دارد. برای مثال، کونفیگوراسیون فضایی به‌صورت 12R-LOX یا 12S-ROX مشخص می‌گردد. سه HPETE اصلی کونفیگوراسیون (S) دارند. 5-LOX یک فعالیت دی‌اکسیژنازی برای تبدیل اسید آراشیدونیک به 5-HEPTE و یک فعالیت دهیدراتنازی برای تبدیل 5-HPETE به LTA₄ دارد. فعالیت 5-LOX محدود به چند نوع سلول، شامل لنفوسیت‌های B ولی نه لنفوسیت‌های T، می‌باشد. این فعالیت توسط پروتئین فرعی به نام پروتئین فعال‌کننده ۵-لیپوکسیژناز (FLAP)^۲ تحریک می‌گردد. در لکوسیت‌های انسانی، FLAP یک پروتئین انتقالی اسید آراشیدونیک است که سوبسترای اسید چرب را به 5-LOX موجود در غشاء هسته ارائه می‌دهد.

1. Monohydroperoxyeicosatetraenoic

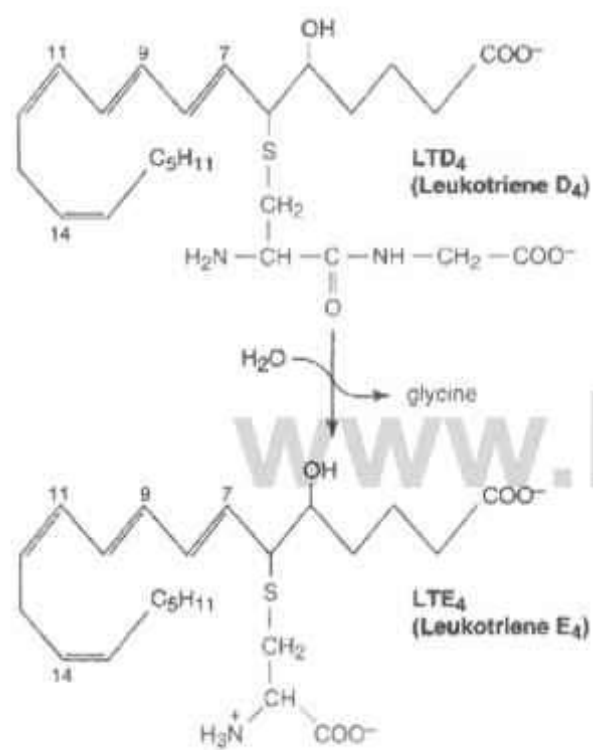
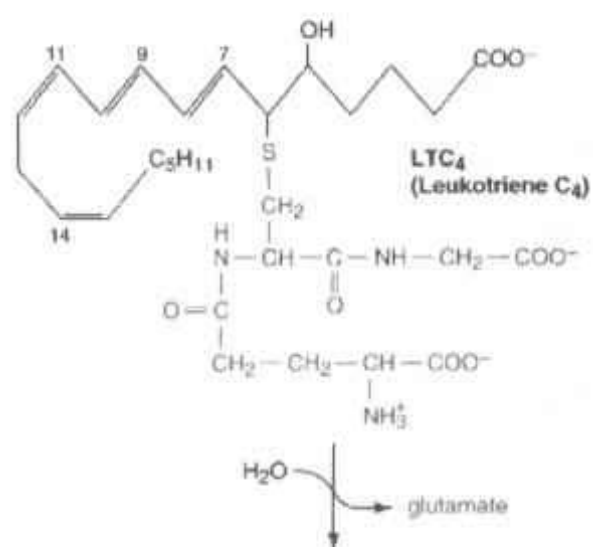
2. 5-lipoxygenase activating protein



شکل ۷-۱۸ واکنش لیپوآکسیژناز و نقش اسیدهای ۵-هیدروپراکسیایکوزاتترانوتیک (HPETEs) و پیش‌سازهای اسیدهای هیدروکسیایکوزاتترانوتیک (HETEs).

لکوترین‌ها، اسیدهای هیدروکسیایکوزاتترانوتیک و لیپوکسین‌ها، هورمون‌های مشتق از HPETEs هستند

HPETE-هیدروپراکسیدها ترکیبات واسطه شدیداً واکنشگر ناپایداری هستند که یا با احیاء بخش پراکسیدی به الکل آنالوگ (هیدروکسی اسید چرب) و یا به لکوترین‌ها تبدیل می‌شوند. HPETEs یا به‌طور خودبه‌خودی و یا با فعالیت پراکسیدازها به اسیدهای هیدروکسیایکوزاتترانوتیک (HETEs) احیاء می‌گردند (شکل ۷-۱۸). لکوترین‌ها حاوی حداقل سه پیوند دوگانه کونژوگه هستند. شکل ۷-۱۸ نشان می‌دهد که چگونه 5-HPETE توسط LTA_4 سنتاز به لکوترین $(LTA_4)A_4$ نوآرایی می‌شود که خود در ادامه توسط LTB_4 سنتاز (هیدراتاز) به LTB_4 یا LTC_4 تبدیل می‌شود که بر نقش مهم 5-HPETE به‌عنوان یک نقطه شاخه در مسیر لیپوکسیژناز تأکید دارد. توجه داشته باشید که پایین نگاشت اشاره



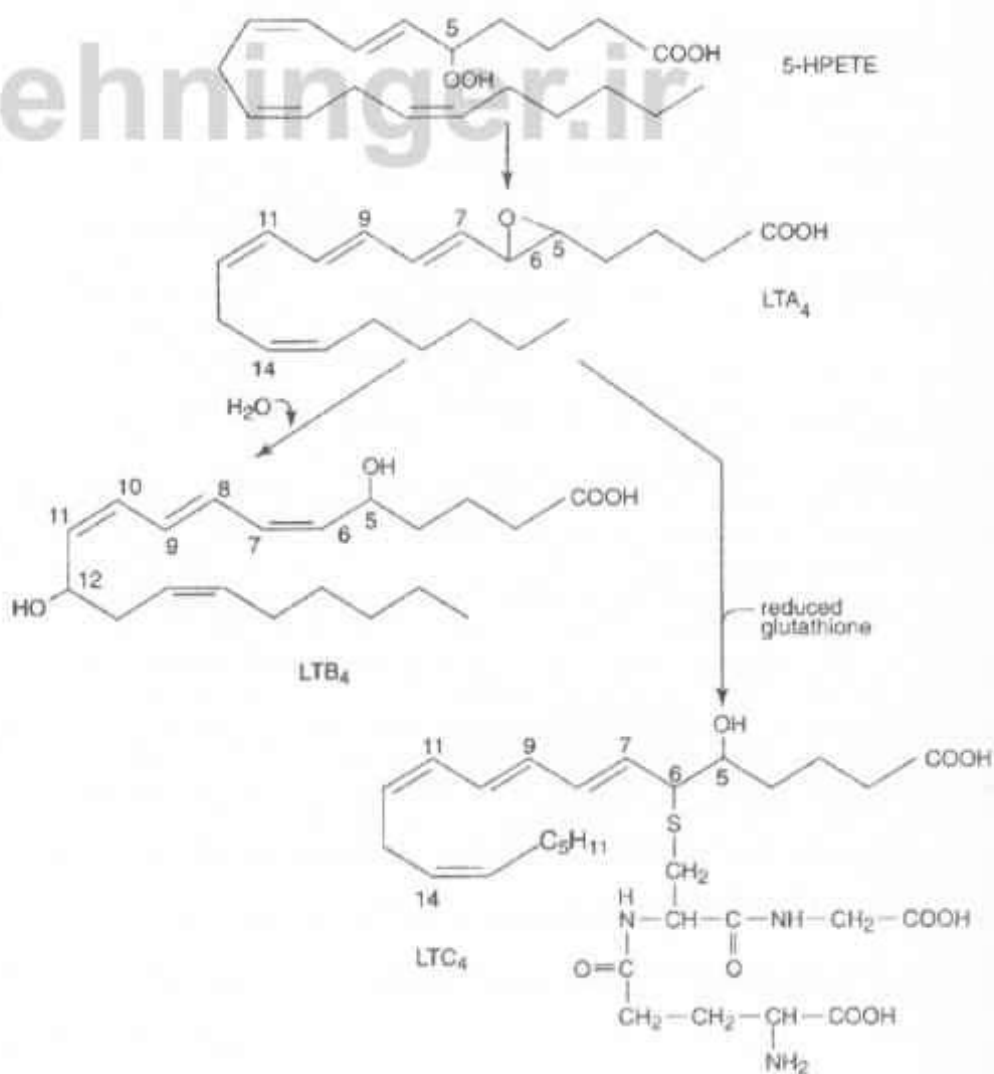
شکل ۱۸-۷۲ تبدیل LTC₄ به LTD₄ و LTE₄.

به تعداد پیوندهای دوگانه دارد. لذا در حالی که امکان رخداد نوازی پیوند دوگانه وجود دارد، تعداد پیوندهای دوگانه موجود در محصول لکوترینی همان تعداد موجود در اسید آراشیدونیک ابتدایی است.

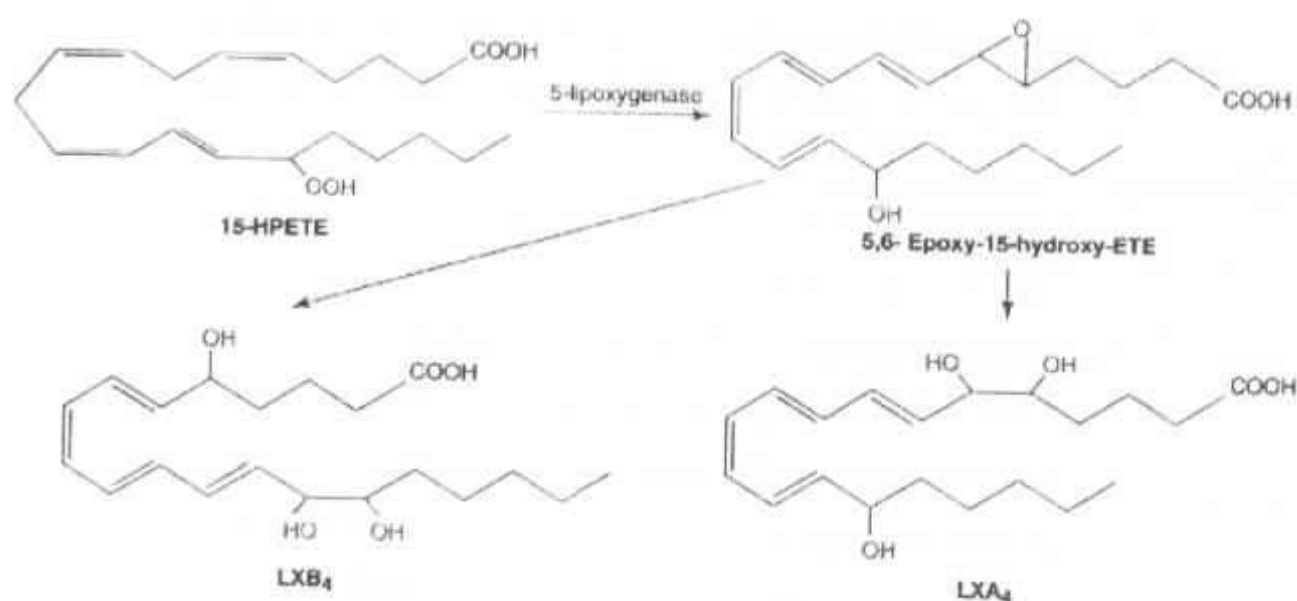
تبدیل LTA₄ به لکوترین های LTC₄، LTD₄ و LTE₄ نیاز به همکاری گلوتامین احیاء شده دارد که حلقه اپوکسیدی را در LTA₄ برای تولید LTC₄ باز می کند (شکل ۱۸-۷۱). برداشت متوالی اسید گلوتامیک و ریشه های گلیسین توسط دی پپتیدازهای اختصاصی همراه با تولید لکوترین های LTD₄ و LTE₄ می باشد (شکل ۱۸-۷۲).

لیپوکسین ها کلاس دیگر ایکوزانوئیدهای خطی مشتق از اسید آراشیدونیک هستند. لیپوکسین ها به دلیل داشتن سه گروه هیدروکسیل و یک سیستم کونژوگه تتران، از نظر ساختمانی متفاوت از لکوترین ها و HETEs می باشند (شکل ۱۸-۷۳).

لکوترین ها و HETEs بر فرایندهای فیزیولوژیکی متعددی تأثیر دارند. لکوترین ها تا ۴ ساعت در بدن باقی می مانند. امگا-اکسیداسیون انتهایی متیلی و به دنبال آن β -اکسیداسیون از این انتها سبب غیرفعال سازی LTC₄ و LTB₄ می شود. این واکنش ها



شکل ۱۸-۷۱ تبدیل 5-HPETE به LTC₄ و LTB₄ از طریق LTA₄ به عنوان ترکیب واسطه.



شکل ۷۳-۱۸ سنتز لیپوکسین‌ها.

در میتوکندری‌ها و پراکسی‌زوم‌ها رخ می‌دهند. پپتیدهای تیوبیلی LTC_4 ، LTD_4 و LTE_4 ماده واکنشگر-آهسته آنافیلاکسی^۱ (SRS-A) را تشکیل می‌دهند. این عوامل سبب ظهور آهسته ولی ممتد انقباض عضلات صاف در مجاری هوایی و مجرای گوارش می‌شوند. LTC_4 سریعاً به LTD_4 تبدیل و سپس به تدریج تولید LTE_4 می‌کند. آنزیم‌های موجود در پلاسما این تبدیلات را کاتالیز می‌کنند. LTB_4 و پپتیدهای تیوبیلی LTC_4 ، LTD_4 و LTE_4 فعالیت‌های اختصاصی خود را از طریق تعاملات اختصاصی لیگاند-گیرنده انجام می‌دهند. در انسان، فعال‌سازی 5-LOX لکوسیت‌ها سبب تحریک تولید لکوترین‌ها می‌شود که انقباض برنش و التهاب را به دنبال دارد. داروهای موجود برای آسم شامل مهارکننده‌های 5-LOX و آنتاگونیست‌های گیرنده لکوترین می‌باشند.

در مجموع، HETEs (به خصوص S-HETE) و LTB_4 فعالیت نوتروفیل و ائوزینوفیل را تنظیم می‌کنند: کموتاکسی را واسطه می‌کنند، سبب تحریک آدنیلات سیکلاز می‌شوند، و سلول‌های لکوسیته‌ای چند هسته‌ای^۲ (PMN) را دگرانوله می‌کنند و سبب آزادسازی آنزیم‌های هیدرولیتیک لیزوزومی می‌شوند. برعکس، LTC_4 و LTD_4 عوامل همورالی هستند که انقباض عضله صاف؛ انقباض مجاری هوایی، نای، و روده را تسریع می‌کنند، و نفوذپذیری مویرگی (خیز) را افزایش می‌دهند. به نظر می‌رسد HETEs اثرات خود را از طریق قرارگیری در داخل فسفولیپیدهای غشایی سلول‌های هدف اعمال می‌کنند که در آن وجود زنجیرهای آسیل چرب حاوی یک گروه هیدروکسیل ممکن سبب اختلال در ایجاد تراکم لیپیدی و بنابراین ساختمان و عملکرد غشاء شود. LTB_4 از طریق مهار سلول‌های $CD4^+$ و تکثیر سلول‌های $CD8^+$ سرکوبگر، سبب فرونشانی ایمنی می‌شوند. LTB_4 همچنین چسبندگی نوتروفیل-سلول آندوتلیال را تسریع می‌کند.

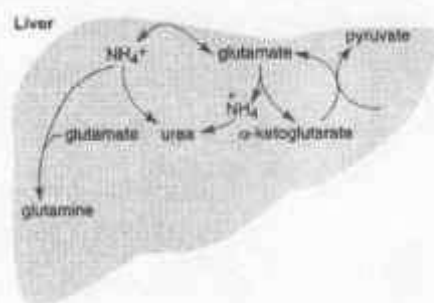
1. Slow-reacting substance of anaphylaxis

2. Polymorphonuclear

اسیدهای منوهیدروکسی ایکوزاترآنوئیک مسیر لیپوکسیژناز، مدیاتورهای قوی فرایندهای درگیر در آلرژی (ازدیاد حساسیت) و التهاب، ترشح (برای مثال، انسولین)، حرکت سلولی، رشد سلولی و جریان‌های کلسیمی هستند. رخداد آلرژیک ابتدایی که اتصال آنتی‌بادی IgE به گیرنده‌های موجود در سطح ماست سل است، سبب آزادسازی موادی نظیر لکوترین‌ها می‌شود که تحت عنوان مدیاتورهای ازدیاد حساسیت فوری مورد اشاره قرار می‌گیرند. محصولات لیپوکسیژناز معمولاً ظرف چند دقیقه از تحریک تولید می‌شوند. لکوترین‌های LTC_4 ، LTD_4 و LTE_4 در ایجاد انقباض عضلات صاف غیرعروقی برنش‌ها و روده، بسیار قویتر از هیستامین هستند. LTD_4 نفوذپذیری عروق ریز را افزایش می‌دهد. LTB_4 مهاجرت (کموککسی) انوزینوفیل‌ها و نوتروفیل‌ها را افزایش داده که آنها را به مدیاتورهای اصلی ارتشاح لکوسیت-PMN در واکنش‌های التهابی تبدیل می‌کند.

لیپوکسین (LXA_4) و لیپوکسین (LXB_4) فعالیت‌های فیزیولوژیکی زیادی، شامل مهار رگ‌زایی، تسریع پاکسازی خیز ریوی و حفاظت در برابر آسیب حاصل از برقراری مجدد جریان^۱، دارند.

اسیدهای ایکوزاتری‌انوئیک (برای مثال، اسید دی‌همو- γ -اینولنیک) و اسید ایکوزا پنتا‌انوئیک (شکل ۶۴-۱۸ را ببینید) نیز به عنوان سوسترهای لیپوکسیژناز هستند. میزان این اسیدهای چرب ۲۰ کربنه با سه و پنج پیوند دوگانه در بافت‌ها کمتر از میزان مربوط به اسید آراشیدونیک است، ولی با استفاده از رژیم‌های غذایی خاص می‌توان مقادیر آنها را افزایش داد. فعالیت محصولات لیپوکسیژناز این تری- و پنتایکوزانوئیدها معمولاً کمتر از LTA_4 یا LTB_4 می‌باشد. از آنجایی که در اکثر رژیم‌های غذایی غربی، میزان اسیدهای چرب امگا-۶ حدود ۱۰ برابر اسیدای چرب امگا-۳ می‌باشد، از نظر جرمی، پروستاگلاندین‌ها، ترومبوکسان‌ها، لکوترین‌ها، اسیدهای چرب هیدروکسیل، و لیپوکسین‌های التهابی بیشتری نسبت به محصولات حاصل از اسیدهای چرب امگا-۳ نظیر اسید ایکوزاپنتا‌انوئیک تولید می‌گردند که خواص التهابی کمتری دارند. لذا غذایی که غنی از اسیدهای چرب امگا-۶ است، فرد را به سمت وضعیت پیش-التهابی می‌کشانند. باید مشخص شود که آیا رژیم غذایی روغن ماهی غنی از اسید ایکوزاپنتا‌انوئیک در درمان آلرژی یا بیماری‌های خودایمنی مفید است یا خیر. تحقیقات فارماکولوژیکی در خصوص کاربرد درمانی مهارکننده‌های لیپوکسیژناز و سیکلو‌اکسیژناز و همچنین مهارکننده‌ها و آگونیست‌های مربوط به لکوترین‌ها در درمان بیماری‌های التهابی نظیر آسم، پسوریازیس، آرتریت روماتوئید و کولیت اولسراتیو بسیار فعال می‌باشد.



متابولیسم اسیدهای آمینه و هم

- ۱۹-۱ • قرارگیری نیتروژن در داخل اسیدهای آمینه ۱۰۰۸
- ۱۹-۲ • انتقال نیتروژن به کبد و کلیه ۱۰۱۶
- ۱۹-۳ • چرخه اوره ۱۰۱۸
- ۱۹-۴ • سنتز اسیدهای آمینه غیرضروری ۱۰۲۲
- ۱۹-۵ • تجزیه اسیدهای آمینه ۱۰۲۷
- ۱۹-۶ • متابولیت‌های مهم مشتق از اسیدهای آمینه ۱۰۴۳
- ۱۹-۷ • بیوسنتز هم ۱۰۵۹
- ۱۹-۸ • کاتابولیسم هم ۱۰۶۸
- ارتباطات بالینی
- ۱۹-۱ • کمبودهای مربوط به کربونیل فسفات سنتتاز و N-استیل گلوتامات سنتتاز ۱۰۲۲
- ۱۹-۲ • کمبودهای مربوط به آنزیم‌های چرخه اوره ۱۰۲۳
- ۱۹-۳ • سلنوپروتئین‌ها ۱۰۲۶
- ۱۹-۴ • هیپرگلیسمی غیرکتوتیک: ۱۰۴۳
- انسفالوپاتی گلیسینی ۱۰۲۷
- ۱۹-۵ • کمبود پرولین دهیدروژناز ۱۰۲۸
- ۱۹-۶ • کمبودهای موجود در مسیر گلوتامیک سمی آلدئید ۱۰۲۹
- ۱۹-۷ • فنیل کتوتوری ۱۰۳۱
- ۱۹-۸ • تیروزینمی‌ها ۱۰۳۳
- ۱۹-۹ • آلکاپتونوری ۱۰۳۳
- ۱۹-۱۰ • هموسیتستینمی و هموسیتستینوری ۱۰۳۴
- ۱۹-۱۱ • بیماری‌های مربوط به سیستین ۱۰۳۶
- ۱۹-۱۲ • بیماری‌های مربوط به متابولیسم اسید گلووتاریک ۱۰۳۸
- ۱۹-۱۳ • هیپرلیزینمی و عدم تحمل پروتئین لیزینوریک ۱۰۳۹
- ۱۹-۱۴ • هیستیدینمی و کمبود فورمیمینو-ترانسفراز ۱۰۴۱
- ۱۹-۱۵ • بیماری ادرار شیر افرا و سایر بیماری‌های مربوط به مسیرهای تجزیه اسیدهای آمینه شاخه‌دار ۱۰۴۳
- ۱۹-۱۶ • اسیدمی پروپیونیک و اسیدوری متیل مالونیک ۱۰۴۵
- ۱۹-۱۷ • هیپراگزالوری اولیه ۱۰۴۷
- ۱۹-۱۸ • کمبود متیونین آدنوزیل ترانسفراز (MAT) ۱۰۴۷
- ۱۹-۱۹ • بیماری پارکینسون ۱۰۵۰
- ۱۹-۲۰ • تتراهیدروبیوپترین ۱۰۵۲
- ۱۹-۲۱ • آلبنیسم ۱۰۵۳
- ۱۹-۲۲ • کمبود تربیتوفان هیدروکسیلاز ۱۰۵۴
- ۱۹-۲۳ • پورفیری حاد متناوب ۱۰۶۲
- ۱۹-۲۴ • نقش حفاظتی هم اکسیژناز برای سلول ۱۰۶۹
- ۱۹-۲۵ • همولیز ایزوایمیون نوزادان ۱۰۷۰
- ۱۹-۲۶ • کمبود بیلی روبین UDP- ۱۰۷۰
- ۱۹-۲۷ • گلوکوروئیل ترانسفراز ۱۰۷۰
- افزایش بیلی روبین کونژوگه سرم ۱۰۷۲

مفاهیم کلیدی

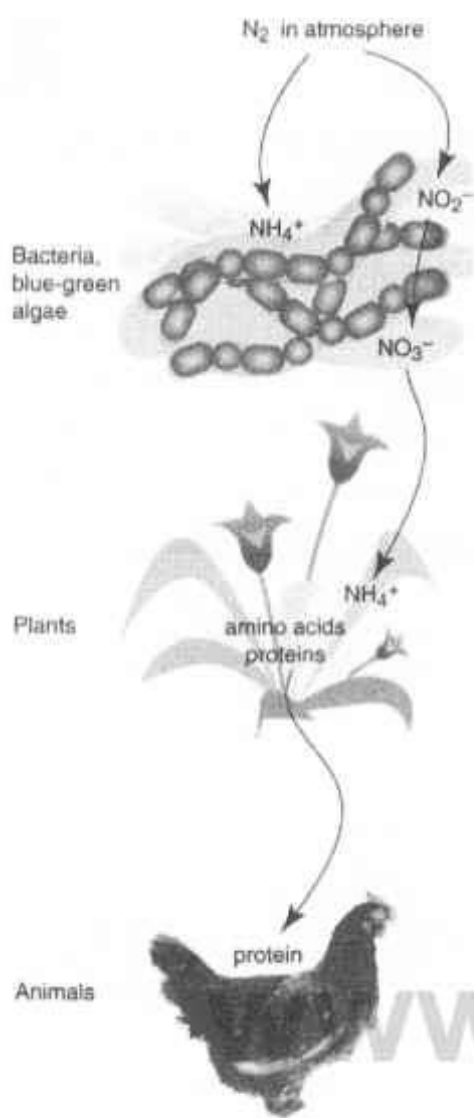
- آمونیاکی که برای سنتز اسیدهای آمینه و سایر ترکیبات نیتروژن دار مورد استفاده قرار می گیرد، توسط گیاهان، باکتری ها و بار الکتریکی حاصل از صاعقه، از نیتروژن موجود در اتمسفر سنتز می شود.
- انسان ۱۱ اسید آمینه را از ابتدا سنتز می کند و اینها در رژیم غذایی به عنوان اسیدهای آمینه غیرضروری در نظر گرفته می شوند. متابولیت های متابولیسم حدواسط پیش سازهایی برای سنتز اسیدهای آمینه غیرضروری هستند. نه اسید آمینه باقیمانده در رژیم غذایی مورد نیاز هستند و به عنوان اسیدهای آمینه ضروری طبقه بندی می شوند.
- گلوتامات دهیدروژناز قرارگیری آمونیاک در داخل یک گروه آمینو را کاتالیز می کند که بعداً می تواند در داخل سایر اسیدهای آمینه غیرضروری قرار داده شود. آمینوترانسفرازها انتقال گروه های آمینو از اکثر اسیدهای آمینه به α -کتو اسید را کاتالیز می کنند. پیریدوکسال فسفات گروه پروستتیک آمینوترانسفرازها می باشد.
- نیتروژن گروه آمینو اساساً به شکل گلوتامین و آلانین به کبد انتقال داده می شود که در آنجا چرخه اوره، اوره را از گروه های آمینو و آمونیاک سنتز می کند تا دفع شود. گلوتامات برای دفع گروه آمینو به صورت یون آمونیوم به کلیه و یا برای شروع سنتز آرژینین به روده منتقل می شود.
- دو اسید آمینه کتوژنیک، برخی گلوکوژنیک و تعدادی نیز هم کتوژنیک و هم گلوکوژنیک هستند. بسیاری از اسیدهای آمینه به عنوان پیش سازهایی برای متابولیت های ثانویه نظیر هورمون ها و نوروترانسمیترها عمل می کنند.
- خطاهای ژنتیکی در مسیرهای تجزیه ای و سنتتیک اسیدهای آمینه وجود دارند.
- هم
- هم که که واقعاً در تمامی بافت های پستانداران تولید می شود. متشکل از یون فرو و پروتروپورفیرین IX می باشد. قسمت آلی هم در مجموع از هشت ریشه گلیسین و هشت ریشه سوکسینیل کوآ تولید می شود.
- چهار مرحله آنزیمی توسط آنزیم های موجود در میتوکندری و چهار مرحله نیز در سیتوزول کاتالیز می شوند. تنظیم سنتز هم در سطح واکنش α -آمینولولینیک اسید سنتز صورت می پذیرد که اولین مرحله بیوسنتتیک است.
- اختلال در متابولیسم پورفیرین را از نظر بالینی، تحت عنوان پورفیری ها می نامند.
- کاتابولیسم هم در شبکه آندوپلاسمی سلول های رتیکولواندوتلیال انجام می شود که همراه با تولید بیلی روبین، CO و آهن می باشد. بیلی روبین با اتصال به آلبومین به کبد انتقال داده می شود تا در آنجا با اسید گلوکوکروونیک کونژوگه شود. بیلی روبین گلوکوکروونید به داخل صفرا و از آنجا به داخل روده ترشح می شود تا در آنجا توسط باکتری ها بیشتر متابولیزه گردد.

۱۹-۱ • قرارگیری نیتروژن در داخل اسیدهای آمینه

بیشتر اسیدهای آمینه از رژیم غذایی به دست می آیند

نیتروژن موجود در ماکروملکول های بدن، بعد از اینکه نیتروژن اتمسفر توسط میکروارگانیسم ها و گیاهان به صورت آمونیاک قابل دسترسی (ثابت) شد، از طریق رژیم غذایی کسب می شود (شکل ۱-۱۹).

یک فرد سالم که رژیم غذایی متنوع و فراوانی دارد، عموماً در تعادل نیتروژنی است که در آن میزان نیتروژن خورده شده در هر روز متعادل با میزان دفع آن است که نتیجه آن عدم تغییر خالص نیتروژن کل بدن می باشد. در شرایط خوب-تغذیه شده، نیتروژن دفعی اکثراً از پروتئین اضافی خورده شده و یا از نوسازی طبیعی حاصل می شود. نوسازی پروتئینی به صورت جایگزینی پروتئین بدن با سنتز و تجزیه تعریف می شود (ص ۱۴۶۳). تحت برخی شرایط، بدن در تعادل نیتروژنی منفی یا مثبت قرار دارد. در تعادل نیتروژنی منفی، نیتروژن بیشتری نسبت به میزان خورده شده، دفع می شود. این وضعیت در زمان گرسنگی و برخی بیماری ها مشاهده می شود. طی گرسنگی، برای گلوکوژنوژنز نیاز به زنجیرهای کربنی اسیدهای



شکل ۱۹-۱ نحوه ورود نیتروژن اتمسفری به داخل غذای حیوانی. این عمل در ابتدا با احیاء نیتروژن موجود در اتمسفر به آمونیاک به طریق فیکساسیون (ثابت سازی) نیتروژن یا با احیاء نیترات به آمونیاک صورت می پذیرد. فیکساسیون و احیاء نیترات توسط آنزیم هایی در میکرو-ارگانیسم ها و گیاهان انجام می شوند.

آمینو پروتئین ها می باشد؛ آمونیاکی که از اسیدهای آمینه آزاد می شود، بیشتر به شکل اوره دفع شده و در داخل پروتئین قرار داده نمی شود. کمبود غذایی اسیدهای آمینه ضروری (انسان قادر به سنتز از ابتدای اسیدهای آمینه ضروری نیست) نیز منجر به تعادل نیتروژنی منفی می شود، زیرا پروتئین های بدن تجزیه شده و اسیدهای آمینه آنها دوباره به مصرف می رسند، و اسیدهای آمینه دیگر آزاد شده متابولیزه می گردند. تعادل نیتروژنی منفی همچنین ممکن است در حالت پیری وجود داشته باشد. تعادل نیتروژنی مثبت در بچه های در حال رشدی مشاهده می گردد که اسیدی آمینه بیشتری را در مقایسه با تجزیه، در پروتئین ها قرار می دهند (یک نگاه دقیق تر ۱-۱۹). گاهی مکمل های سیستین، تیروزین و آرژینین برای اطفال نارس و افراد مبتلا به بیماری کبدی مورد نیاز می باشد. تعادل نیتروژنی مثبت همچنین در دوران بارداری و طی تغذیه مجدد بعد از گرسنگی رخ می دهد. اسیدهای آمینه غیرضروری از ترکیبات واسطی ساخته می شوند که به راحتی در دسترس قرار دارند (جدول ۱-۱۹)، و تمامی اسیدهای آمینه به ترکیبات واسطی گلیکولیز، چرخه TCA و استیل کوآ متابولیزه می شوند (شکل ۲-۱۹).

در ارتباط با متابولیسم اسیدهای آمینه، بیماری های متابولیکی ارثی متعددی وجود دارد. اطلاعات مربوط به این بیماری ها را ممکن است بتوان در www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim یافت. اعداد دست یابی OMIM مرتبط با یک بیماری یا آنزیم در متن آورده شده است.

گروه های آمینو از یک اسید آمینه به اسید آمینه دیگر انتقال داده می شوند اکثر اسیدهای آمینه مورد استفاده برای سنتز پروتئین یا به عنوان پیش ساز برای تولید مشتقات اسیدهای آمینه، از رژیم غذایی یا نوسازی پروتئینی حاصل می شوند. وقتی لازم باشد، اسیدهای آمینه غیرضروری با انتقال یک گروه آمینو موجود در اسید آمینه دیگر توسط آمینو-ترانسفرازها که ترانس آمیناز نیز نامیده می شوند، به پیش سازهای α -کتو اسید سنتز می شوند (شکل ۳-۱۹؛ یک نگاه دقیق تر ۲-۱۹). انتقال گروه های آمینو همچنین طی تخریب اسیدهای آمینه رخ می دهد. شکل ۴-۱۹ نشان می دهد که گروه آمینوی آلانین به چه شکلی به α -کتوگلوئارات انتقال می یابد تا تولید گلوئامات شود. سپس پیرووات تولیدی کربن های مورد نیاز برای گلوکونئوز یا تولید انرژی از طریق چرخه TCA را فراهم می سازد. این واکنش لازم است، زیرا آمونیاک نمی تواند مستقیماً از آلانین وارد چرخه اوره شود، ولی گروه آمینوی گلوئامات قابل مصرف می باشد. واکنش عکس زمانی می تواند انجام شود که نیاز به آلانین برای سنتز پروتئین وجود دارد و این نیاز با مصرف غذایی یا نوسازی پروتئین برطرف نشده است. ترانس آمیناسیونی که در آنها اسیدهای آمینه ضروری شرکت دارند، به طور طبیعی یک طرفه هستند، زیرا بدن نمی تواند α -کتو اسید مربوطه را تولید کند. شکل ۵-۱۹ (خط پیوسته) برداشت نیتروژن از والین، یک اسید آمینه ضروری، را در هنگام متابولیسم



نیترژن اوره خون و اندازه‌گیری تعادل نیترژنی

اندازه‌گیری نیترژن اوره خون^۱ (BUN) یک آزمایش متداول برای ارزیابی عملکرد کلیه می‌باشد. از این آزمایش ممکن است در موارد بیماری کلیوی و یا به عنوان بخشی از یک غربالگری معمولی سلامتی استفاده شود. این آزمایش همچنین برای ارزیابی عملکرد کلیه قبل از تجویز دامنه وسیعی از داروها (نظیر آلپورینول، ایندومتاسین، دیورتیک‌های تیازیدی و تتراسیکلین‌ها) مفید است که پتانسیل آسیب کلیوی را دارند. از کراتینین (ص. ۱۰۵۷) نیز ممکن است همراه با BUN برای این منظور استفاده شود. افزایش BUN ممکن است به دلیل نارسایی قلبی، سوختگی‌های شدید، دهیدراتاسیون، و انسداد جریان ادراری باشد. مصرف پروتئین اضافی نیز سبب افزایش BUN می‌شود. دامنه طبیعی نسبت BUN به کراتینین سرم از ۱:۱ تا ۱۵:۱ می‌باشد.

تعادل نیترژنی معیاری از تفاوت بین مصرف نیترژن (به شکل پروتئین) و دفع نیترژن می‌باشد. طی دوران رشد و ترمیم بافتی، به خصوص بعد از جراحی و تروما، بدن در تعادل مثبت N قرار دارد؛ یعنی، مصرف نیترژن

بیش از دفع آن است. در هنگام تب، ناشتایی، و بیماری تحلیل‌برنده (کاشکسی)، از دست رفتن نیترژن بیش از میزان مصرف آن است و کاهش خالص پروتئین بدن وجود دارد. یکی از راه‌های کلیدی برقراری ارتباط بین مصرف پروتئین و خروجی نیترژن، تبدیل گرم‌های پروتئین موجود در مواد غذایی به معادل‌های نیترژنی است. متوسط وزن ملکولی اسید آمینه ۱۲۰ در نظر گرفته می‌شود که (به طور متوسط) حدود ۱۶٪ آن را نیترژن تشکیل می‌دهد. لذا میزان نیترژن پروتئین مصرفی را به صورت زیر می‌توان با میزان نیترژن تام ادراری^۲ (TUN) دفعی مرتبط نمود:

$$(\text{نیترژن تام ادراری}) - [(0.16 \times \text{مصرف پروتئین (gm)}) = \text{تعادل } N_2 \\ (\text{gm}) + 3 \text{ gm}]$$

3 gm «فاکتور اصلاحی» برای در نظر گرفتن میزان دفع نیترژن از طریق مدفوع، سلول‌های پوست و ناخن‌ها می‌باشد.

1. Blood Urea Nitrogen

2. Total urine nitrogen

با ترانس آمیناسیون نشان می‌دهد. α -کتوایزوالرات حاصل بیشتر به سوکسینیل کوآ متابولیزه می‌گردد. ترانس آمیناسیون معمول‌ترین واکنش مربوط به اسیدهای آمینه آزاد است و تنها ترئونین و لیزین در واکنش آمینوترانسفراز شرکت نمی‌کنند. گلوتامات و α -کتوگلوئارات یک جفت اجباری اسید آمینه و α -کتو اسید موجود در تمامی واکنش‌های ترانس آمیناسیون می‌باشند. این به معنی آن است که انتقال گروه آمینو بین آلانین و آسپاراتات می‌بایست از طریق واکنش‌های جفت‌شده، با گلوتامات به عنوان ترکیب واسطه، انجام شود (شکل ۶-۱۹). ثابت تعادل برای آمینوترانسفرازها نزدیک به ۱ می‌باشد، لذا این واکنش‌ها به راحتی قابل برگشت می‌باشند. وقتی دفع نیترژن مختل می‌شود و هیپرآمونمی رخ می‌دهد، همانند حالت نارسایی کبدی، به خصوص اسیدهای آمینه شاخه‌دار، را می‌توان با آنالوگ‌های α -کتو اسید در رژیم غذایی جایگزین کرد. این α -کتو اسیدها به اسیدهای آمینه مربوطه ترانس آمینه می‌شوند. شکل ۵-۱۹ (خط منقطع) تولید والین بعد از تجویز α -کتوایزوالرات را در هنگام درمان هیپرآمونمی نشان می‌دهد.

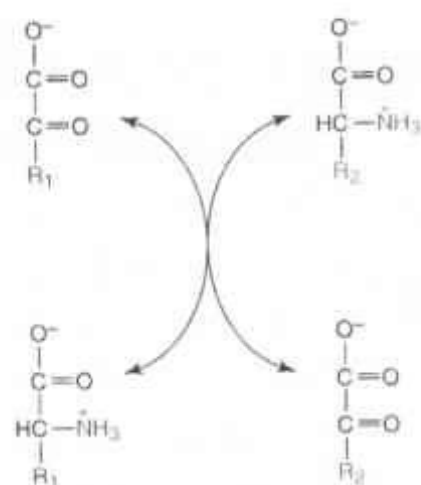
از توزیع بافتی برخی آمینوترانسفرازها، با اندازه‌گیری آزادسازی یک آنزیم اختصاصی در هنگام آسیب بافتی، برای تشخیص استفاده می‌شود؛ برای مثال، افزایش گلوتامات آسپاراتات ترانس آمیناز^۱ (AST)، آسپاراتات ترانس آمیناز؛ با نام قبلی SGOT، گلوتامات اگزوالاستات

جدول ۱-۱۹ • اسیدهای آمینه ضروری و غیرضروری

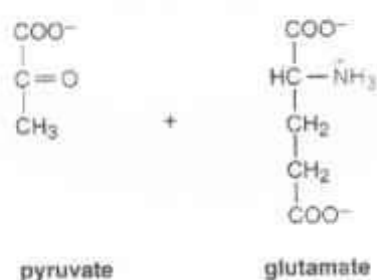
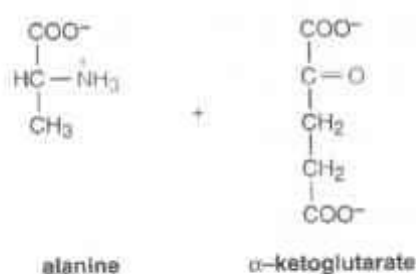
ضروری ^۲	غیرضروری
هیستیدین	آلانین
ایزولوسین	آرژنین
لوسین	آسپاراتات
متیونین	سیستئین
فنیل آلانین	گلوتامات
ترئونین	گلوتامین
تریپتوفان	گلیسین
والین	پرولین
	سربین
	تیروزین

^۲ آرژنین، سیستئین و تیروزین «ضروری شرایطی» در نظر گرفته می‌شوند.

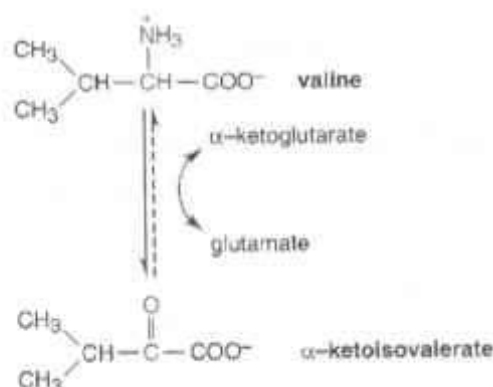
1. Glutamate aspartate aminotransferase



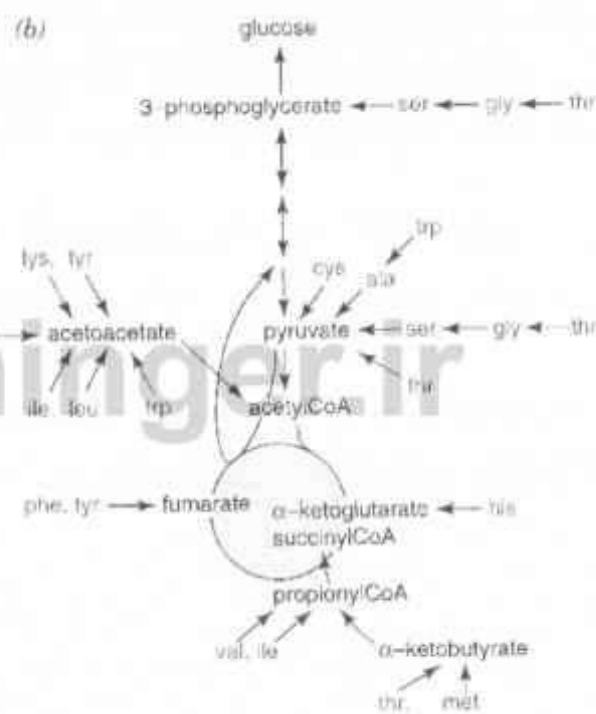
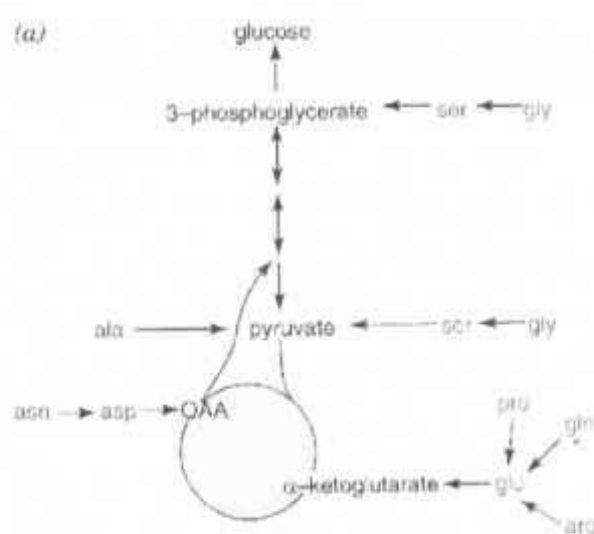
شکل ۱۹-۳ واکنش آمینوترانسفراز.



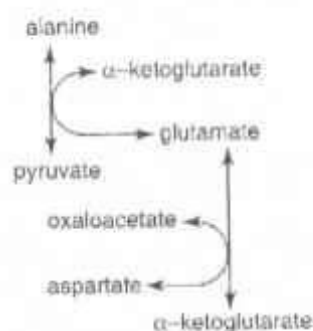
شکل ۱۹-۴ واکنش آلانین ترانس آمیناز.



شکل ۱۹-۵ ترانس آمیناسیون والین. والین می‌تواند تنها زمانی از α -کتوایزووالرات تولید شود که این ترکیب به شکل درمانی تجویز شود.



شکل ۱۹-۲ سرنوشت متابولیک (a) اسیدهای آمینه غیرضروری و (b) اسیدهای آمینه ضروری به علاوه سیستین و تیروزین.



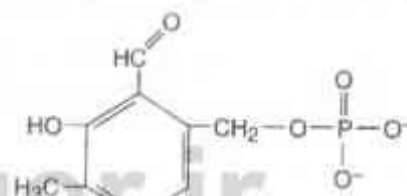
شکل ۱۹-۶ واکنش ترانس آمیناسیون جفت شده.



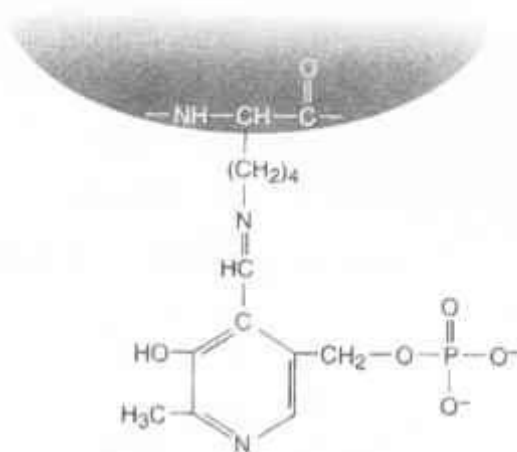
مکانیسم آمینوترانسفرازها

وقتی پیریدوکسال فسفات (PLP) به طور کووالان به آنزیم اتصال می یابد، گروه آلدئیدی PLP با نیتروژن یک ریشه لیزین آنزیم ایجاد باز شیف می کند. وقتی یک سوسترای اسید آمینه ای به جایگاه فعال نزدیک می شود، گروه آمینوی آن جایگزین گروه ϵ -آمینوی لیزین شده و باز شیف با گروه آمینوی سوسترای اسید آمینه به وجود می آید (شکل ۱۹-۹). در این نقطه، ملکول مشتق از پیریدوکسال فسفات دیگر اتصال کووالان به آنزیم ندارد، ولی تنها از طریق تعاملات یونی و آبگریز بین آن و پروتئین آنزیم، در جایگاه فعال نگه داشته می شود. اتصال باز شیف با سوسترای اسید آمینه در تعادل توتومری بین آلدیمین، $-\text{CH}=\text{N}-\text{CHR}_2$ ، و کتیمین، $-\text{CH}_2-\text{N}=\text{CR}_2$ ، قرار دارد. با هیدرولیز این کتیمین، یک α -کتو اسید آزاد می شود و یک

گروه آمینو به عنوان قسمتی از ساختمان پیریدوکسامین باقی می ماند. حال امکان انجام عکس این فرایند وجود دارد؛ یک α -کتو اسید با گروه آمین واکنش می کند، پیوند دوگانه جابه جا می شود، و سپس با هیدرولیز یک اسید آمینه آزاد می گردد. حال پیریدوکسال فسفات دوباره باز شیف خود را با آنزیم «در حال استراحت» ایجاد می کند (شکل ۱۹-۸). بسیاری از واکنش های وابسته به پیریدوکسال فسفات مستلزم ترانس آمیناسیون هستند، ولی توانایی باز شیف در انتقال الکترون ها بین اتم های مختلف این امکان را فراهم می سازد تا این کوفاکتور در هنگام حذف سایر گروه ها، نظیر کربوکسیل، نیز همکاری کند. شکل ۱۹-۱ واکنش یک دکربوکسیلاز وابسته به پیریدوکسال و یک حذف α, β را نشان می دهد.



شکل ۱۹-۷ پیریدوکسال فسفات



شکل ۱۹-۸ پیریدوکسال فسفات در اتصال آلدیمین به ریشه لیزین پروتئین

ترانس آمیناز سرمی^(۱) و گلوتامات آلانین ترانس آمیناز^(۲) (ALT)، آلانین ترانس آمیناز؛ با نام قبلی SGPT، گلوتامات پیرووات ترانس آمیناز سرمی^(۳) در پلاسما نشانه ای از آسیب کبدی است.

پیریدوکسال فسفات کوفاکتوری برای آمینوترانسفرازها می باشد

انتقال گروه های آمینو از طریق ترکیبات متصل به آنزیم مشتق از پیریدوکسال فسفات، شکل وظیفه دار ویتامین B_6 ، رخ می دهد (شکل ۱۹-۷). جایگاه فعال آمینوترانسفراز «در حالت استراحت» حاوی پیریدوکسال فسفات با اتصال کووالان به گروه ϵ -آمینوی یک ریشه لیزین آنزیم می باشد (شکل ۱۹-۸). این کمپلکس از طریق تعاملات یونی و آبگریز بیشتر پایدار می شود. اتصال $-\text{CH}=\text{N}-$ را یک باز شیف^(۴) می نامند. این واکنش از طریق مکانیسم جایگزینی-دوتایی^(۵) (پینگ-پنگی) رخ می دهد (شکل ۱۹-۹). غلظت مؤثر ویتامین B_6 موجود در بدن ممکن است با تجویز برخی داروها نظیر داروی ضدسل ایزونیازید کاهش یابد که یک باز شیف با پیریدوکسال برقرار می کند و بنابراین مانع دسترسی به آن برای کاتالیز می شود. پیریدوکسال فسفات نقش مهمی را در واکنش های متعدد ترانسفرازی ایفاء می کند (شکل ۱۹-۱۰).

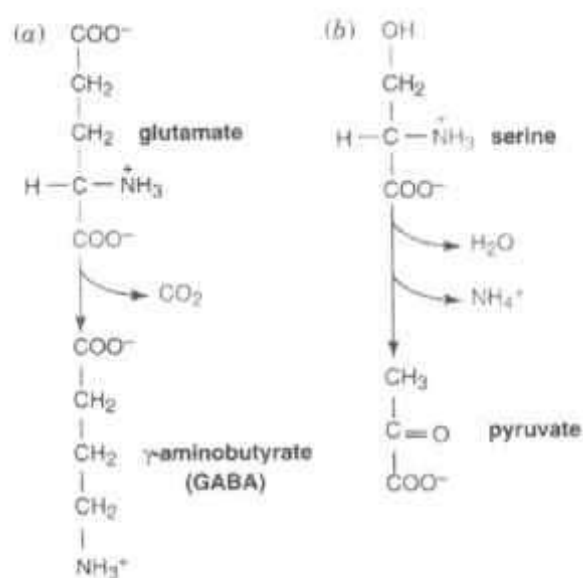
گلوتامات دهیدروژناز آمونیاک را وارد ملکول کرده و آزاد می کند

در کبد آمونیاک توسط گلوتامات دهیدروژناز در داخل گلوتامات قرار داده می شود (شکل ۱۹-۱۱)؛ این آنزیم واکنش عکس را نیز کاتالیز می کند. گلوتامات همیشه به عنوان یکی

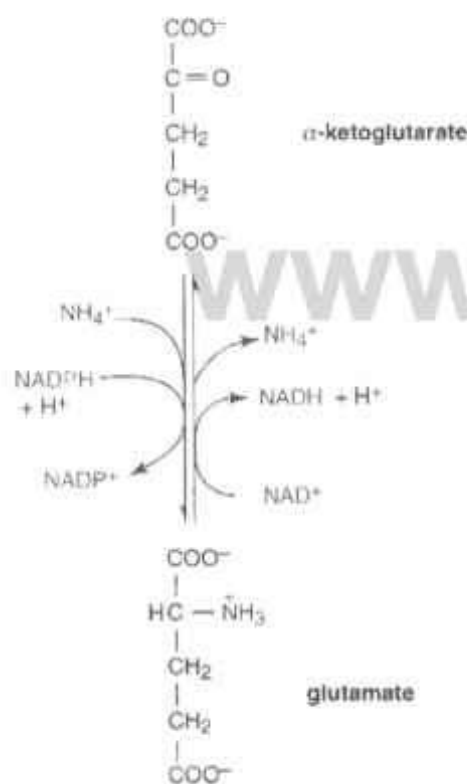
1. Serum glutamate oxaloacetate transaminase
4. Schiff base

2. Glutamate alanine transaminase
5. Double-displacement

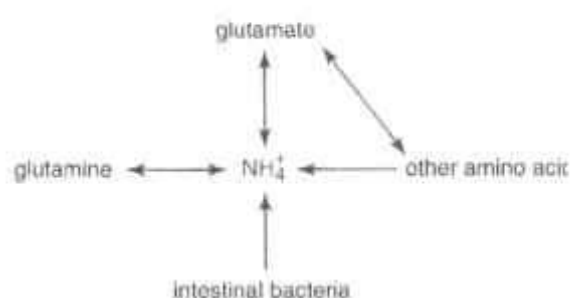
3. Serum glutamate pyruvate transaminase



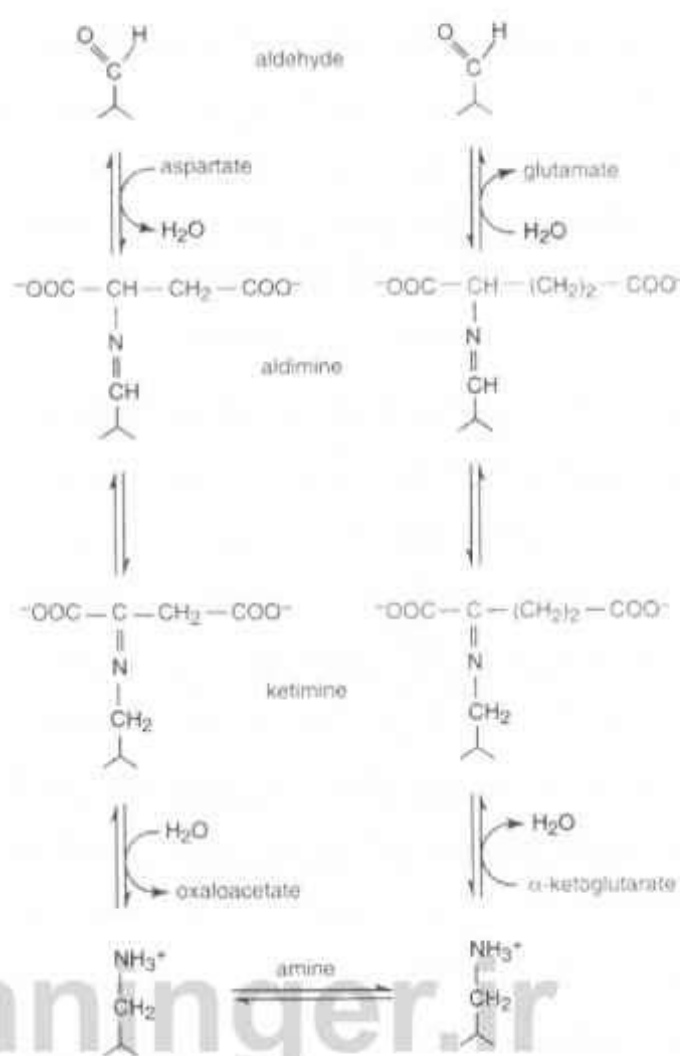
شکل ۱۹-۱۰ واکنش‌های وابسته به پیریدوکسال فسفات.
 (a) گلوتمات دکربوکسیلاز. (b) سرین دهیدراتاز.



شکل ۱۹-۱۱ واکنش گلوتمات دهیدروژناز.



شکل ۱۹-۱۲ نقش گلوتمات در سنتز، تخریب و تبدیل متقابل اسیدهای آمینه.



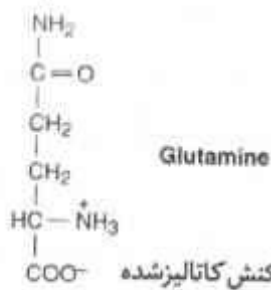
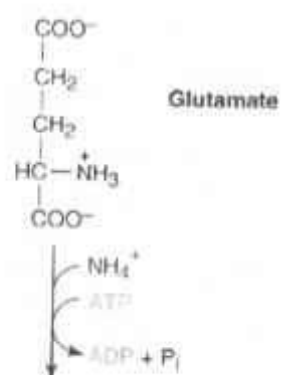
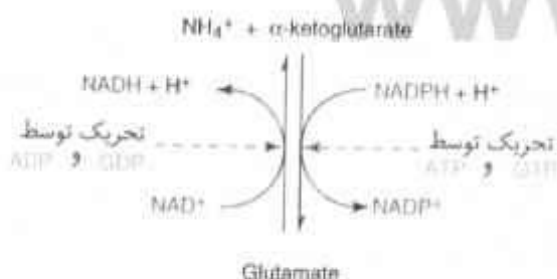
شکل ۱۹-۹ اشکال مختلف پیریدوکسال فسفات طی یک واکنش ترانس آمیناسیون.

از اسیدهای آمینه در ترانس آمیناسیون‌ها شرکت می‌کند و به همین دلیل «دروازه» بین گروه‌های آمینو اکثر اسیدهای آمینه و آمونیاک آزاد است (شکل ۱۹-۱۲). NADPH در واکنش سنتتیک مورد استفاده قرار می‌گیرد، در حالی که در هنگام آزادسازی آمونیاک، واکنش تجزیه‌ای، از NAD^+ استفاده می‌گردد. در زمان نیاز به اسیدهای آمینه به عنوان پیش‌ساز گلوکز یا برای تولید انرژی، این آنزیم از اسیدهای آمینه تولید آمونیاک می‌کند. تولید NADH در هنگام انجام واکنش دآمیناسیون اکسیداتیو یک اتفاق خوشایند است، زیرا می‌تواند در زنجیر تنفس سلولی اکسیده شده و تولید ATP کند. همان‌طور که نشان داده شد، این واکنش در لوله آزمایش به راحتی قابل برگشت است، ولی احتمالاً بیشتر در جهت تولید آمونیاک انجام می‌شود. غلظت آمونیاک مورد نیاز برای تولید گلوتمات سمی است و تحت شرایط طبیعی، به استثناء ناحیه اطراف وریدی کبد، به ندرت قابل دسترسی است. یکی از منابع اصلی آمونیاک، متابولیسم باکتریایی در داخل مجرای روده می‌باشد که از آنجا آمونیاک به کبد انتقال داده می‌شود. نقش غالب این آنزیم در برداشت آمونیاک، براساس موقعیت آن در میتوکندری سلول‌های کبدی مورد تأکید قرار می‌گیرد، محلی که در آنجا واکنش‌های ابتدایی چرخه اوره رخ می‌دهند.

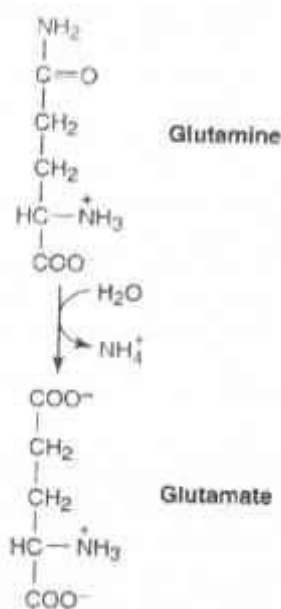
گلوتامات دهیدروژناز به طریق آلوستریک توسط نوکلئوتیدهای پورینی تنظیم می‌شود. وقتی نیاز به اکسیداسیون اسیدهای آمینه برای تولید انرژی است، این فعالیت توسط ADP و GDP که نشانه‌های سطح پایین انرژی سلولی هستند، در جهت تجزیه گلوتامات افزایش می‌یابد. GTP و ATP به عنوان نشانه‌های سطح بالای انرژی، فعالگرهای آلوستریک در جهت سنتز گلوتامات می‌باشند (شکل ۱۳-۱۹).

آمونیاک آزاد در داخل گلوتامات قرار داده شده و از آن تولید می‌شود. آمونیاک آزاد سمی است و ترجیحاً در خون به شکل گروه‌های آمینو یا آمیدی انتقال داده می‌شود. فراوان‌ترین اسید آمینه موجود در گردش خون، گلوتامین است که یک انتقال‌دهنده آمونیاک می‌باشد. گروه آمیدی گلوتامین یک دهنده نیتروژنی برای کلاس‌های متعددی از ملکول‌ها، شامل بازهای پورینی و گروه آمینوی سیتوزین، می‌باشد. گلوتامات و آمونیاک سوبستراهایی برای گلوتامین سنتتاز هستند (شکل ۱۴-۱۹). ATP برای فعال‌سازی گروه γ -کربوکسیل لازم می‌باشد تا بدین ترتیب واکنش از نظر انرژی مساعد گردد. کمبود مادرزادی گلوتامین سنتتاز منجر به مالفورماسیون‌های مغزی شدید و مرگ می‌شود. برداشت گروه آمیدی توسط گلوتامیناز کاتالیز می‌شود (شکل ۱۵-۱۹) که ایزوزیم‌های اختصاصی - بافت را دارد.

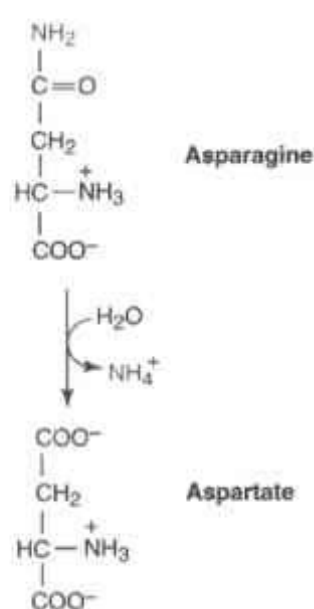
شکل ۱۳-۱۹ تنظیم آلوستریک گلوتامین دهیدروژناز.



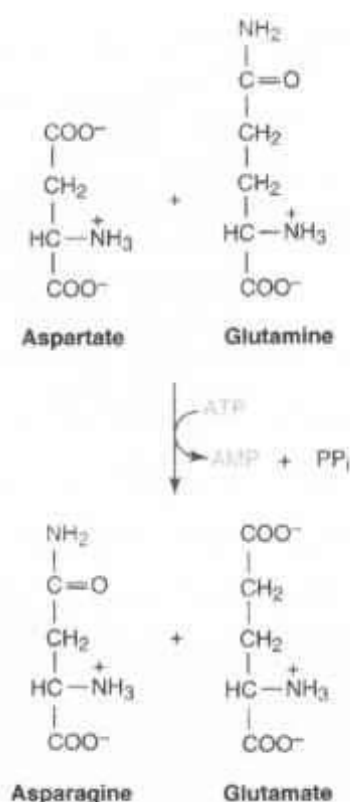
شکل ۱۴-۱۹ واکنش کاتالیز شده توسط گلوتامین سنتتاز.



شکل ۱۵-۱۹ واکنش کاتالیز شده توسط گلوتامیناز.



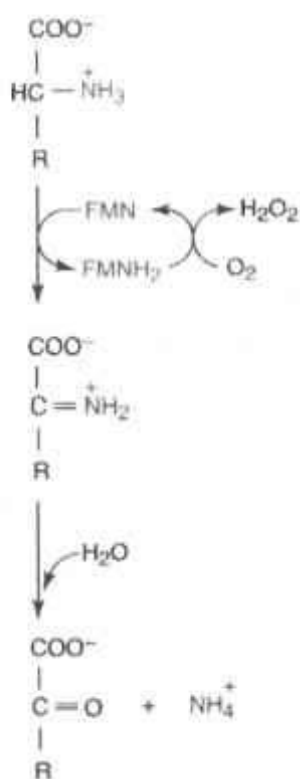
شکل ۱۷-۱۹ واکنش کاتالیزشونده توسط آسپارژیناز.



شکل ۱۶-۱۹ سنتز آسپارازین.

گروه آمیدی آسپارازین از گلوتامین حاصل می‌شود

گروه آمیدی آسپارازین از گروه آمیدی گلوتامین، و نه همانند سنتز گلوتامین از آمونیاک آزاد، می‌آید (شکل ۱۶-۱۹). برای فعال‌سازی گروه کربوکسیل گیرنده نیاز به ATP می‌باشد. آسپارازین به راحتی در اکثر سلول‌ها سنتز می‌شود، ولی به نظر می‌رسد برخی سلول‌های لوکمیک این توانایی را از دست داده‌اند. یکی از رهیافت‌های درمانی که برای بیش از ۳۰ سال در مبتلایان به لوسمی دچار کمبود آسپارازین سنتتاز مورد استفاده قرار گرفته است، تجویز آسپارازیناز جهت هیدرولیز آسپارازین انتقالی از طریق گردش خون می‌باشد که این سلول‌ها به آن وابسته هستند (شکل ۱۷-۱۹).



شکل ۱۸-۱۹ واکنش L-آمینو اسید اکسیداز، یک فلاوپروتئین.

آمینو اسید اکسیدازها گروه‌های آمینو را برداشت می‌کنند

بسیاری از اسیدهای آمینه سوسترهایی برای L-آمینو اسید اکسیداز هستند (شکل ۱۸-۱۹). اهمیت این واکنش در متابولیسم نامشخص است، ولی به نظر می‌رسد کم باشد. این آنزیم حاوی فلاوین منونوکلوئید (FMN) بوده و تولید پراکسید هیدروژن می‌کند. کاتالاز پراکسید هیدروژن حاصل را به اکسیژن و آب متابولیزه می‌کند. محصولات نهایی شامل α-کتو اسید، آمونیاک و آب می‌باشند که همان محصولات واکنش گلوتامات دهیدروژناز هستند. در واکنش آمینو اسید اکسیداز، برخلاف واکنش گلوتامات دهیدروژناز، تولید NADH صورت نگرفته و بنابراین ATP نیز تولید نمی‌شود.

در سلول‌های انسانی یک D-آمینو اسید اکسیداز وجود دارد. در انسان، ایزومر

D-آمینو اسید به مقادیر بسیار کم وجود دارد و این آنزیم ممکن است D-آمینو اسیدهای مشتق از باکتری‌های روده را تجزیه کند.

۲-۱۹ • انتقال نیتروژن به کبد و کلیه

پروتئین‌ها دائماً در حال تجزیه هستند

سلول‌ها در اثر نکرور و مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده، فرایندی تحت عنوان آپوپتوز^۱ (ص ۱۳۴۰)، از بین می‌روند و اجزاء ملکولی آنها متابولیزه می‌شوند. در شرایط طبیعی، پروتئین‌های خاصی متحمل نوسازی منظم می‌شوند (ص ۳۳۹). تنظیم تجزیه پروتئین در فصل ۶ مورد بحث قرار گرفته است. نیمه-عمر یک پروتئین نظیر اوزنیتین دکربوکسیلاز، فسفوکیناز C و انسولین می‌تواند یک ساعت یا کمتر باشد، در حالی که نیمه-عمر برخی پروتئین‌های دیگر نظیر هموگلوبین، کلاژن، و هیستون‌ها چندین ماه می‌باشد و یا پروتئینی نظیر کریستالین‌های عدسی می‌توانند در تمام عمر موجود زنده پایدار باقی بمانند. با این وجود، اکثر پروتئین‌ها هر چند روز نوسازی می‌شوند.

بیشتر پروتئین بدن و در نتیجه اسیدهای آمینه، در عضلات اسکلتی قرار دارند. تحت شرایط نیاز به انرژی، این پروتئین تجزیه شده و گروه‌های آمینوی حاصل از اسیدهای آمینه به گلوتامین و آلانین انتقال داده می‌شوند. مقداری از گلوتامین مستقیماً به کلیه و کبد می‌رود، ولی بیشتر آن به روده انتقال داده می‌شود تا در آنجا به آلانین و آمونیاک تبدیل شود. آلانین از روده‌ها، عضلات و سایر بافت‌های غیرکبدی به کبد منتقل می‌گردد. اوره در کبد تولید شده و آمونیاک (از گلوتامین) در کلیه‌ها تولید می‌گردد (شکل ۱۹-۱۹). اسکلت‌های کربنی به مصرف تولید انرژی رسیده و یا برای گلوکونئورنز به کبد انتقال داده می‌شوند. پروتئین عضلانی به شرایطی نظیر گرسنگی، تروما، سوختگی‌ها و سپتی‌سمی، به شکل تجزیه وسیع پاسخ می‌دهد. از میان اسیدهای آمینه آزاد شده، اسیدهای آمینه شاخه‌دار (والین، لوسین و ایزولوسین) مهمترین منبع سوخت می‌باشند، زیرا مراحل تجزیه آنها نیز همراه با تولید مقادیر زیادی NADH و FADH₂ است. اولین مرحله در تجزیه، ترانس آمیناسیون می‌باشد که تقریباً به شکل منحصر در عضلات رخ می‌دهد. البته پروتئین در سرتاسر بدن تجزیه می‌شود، ولی عضله بزرگ‌ترین منبع اسیدهای آمینه آزاد برای کاتابولیسم می‌باشد.

آمونیاک در کبد و کلیه آزاد می‌شود

آمونیاک تولیدی در عضلات و اعضاء غیرکبدی دیگر از طریق گردش خون به شکل غیرسمی اسیدهای آمینه، غالباً گلوتامین و آلانین، انتقال داده می‌شوند. این دو اسید آمینه نتیجه افزودن آمونیاک به α -کتوگلوئارات و پیرووات هستند.

مقصد اصلی آلانین خون، کبد می‌باشد (شکل ۱۹-۱۹)، محلی که در آنجا آمونیاک

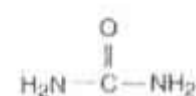
1. Apoptosis



شکل ۱۹-۱۹ مسیرهای اصلی انتقال نیتروژن بین اعضاء بعد از پروتئولیز. بیشتر گلوتامین مستقیماً به کلیه می رود.

با ترانس آمیناسیون و فعالیت گلوتامات دهیدروژناز، به همراه NADH و α -کتوگلوئارات آزاد می شود که یک ترکیب واسطه گلوکونوژنیک است. تحت شرایط نیاز به انرژی، این محصولات بسیار مفید هستند. غلظت بالای گلوکاگون در گردش خون، پیامی برای کبد جهت افزایش گلوکونوژنز، برداشت اسیدهای آمینه توسط این عضو را افزایش می دهد. مقداری از گلوتامین نیز به کبد انتقال داده می شود و مقداری نیز توسط کلیه ها برداشت می گردد و آمونیاک آزاد شده به یون آمونیوم پروتونه و دفع می گردد. بیشتر این اسید آمینه به روده انتقال یافته و در آنجا به آلانین و آمونیاک تبدیل می شود. اسیدوز از طریق کاهش برداشت

کبدی، سبب می‌شود تا بدن گلوتامین بیشتری را جهت دفع به شکل آمونیاک به کلیه‌ها بفرستد. این تغییر از طریق برداشت یون‌های اضافی و همچنین با حفظ بیکربناتی که در غیر این صورت در کبد برای سنتز اوره به مصرف می‌رسید، به حفظ همئوستاز pH کمک می‌کند.

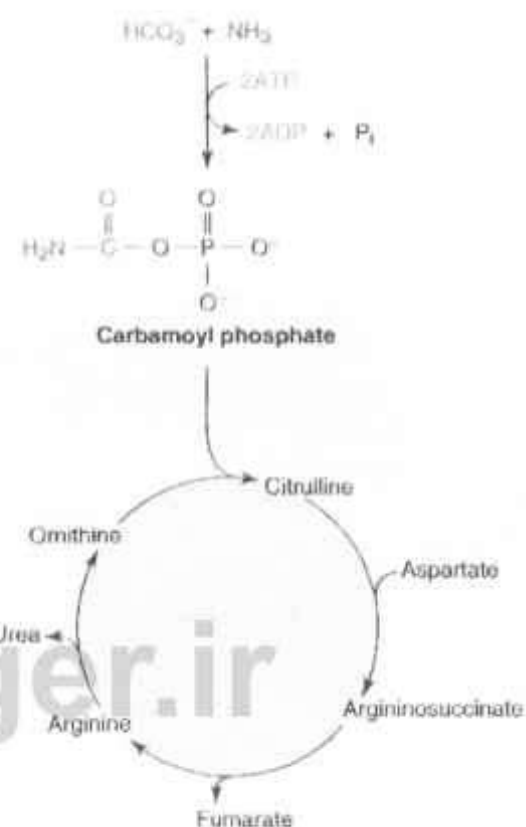


شکل ۱۹-۲۰ اوره

۱۹-۳ • چرخه اوره

اتم‌های نیتروژن اوره از آمونیاک و آسپارات می‌آیند

چرخه اوره و چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک (TCA) توسط میر هانس کریس^۱ و همکارانش کشف شدند؛ چرخه اوره قبل از چرخه TCA شرح داده شد. در پستاندارانی که در خشکی زندگی می‌کنند، چرخه اوره مکانیسم انتخابی برای دفع نیتروژن است. دو اتم نیتروژن موجود در هر ملکول اوره (شکل ۱۹-۲۰) به ترتیب از آمونیاک آزاد و گروه آمینوی آسپارات مشتق می‌شوند. چرخه با اورنیتین شروع شده و پایان می‌یابد. برخلاف چرخه TCA که در آن کربن‌های اگزالواسات در شروع چرخه متفاوت از انواع موجود در پایان چرخه می‌باشد، کربن‌های اورنیتین ابتدایی و انتهایی یکسان هستند. آمونیاک (اولین نیتروژن اوره) بعد از ترکیب با بیکربنات و تولید کربامیل فسفات، وارد این چرخه می‌شود (۱۹-۲۱)؛ سپس کربامیل فسفات در واکنش با اورنیتین تولید سیترولین می‌کند. آسپارات (دهنده نیتروژن دوم اوره) و سیترولین با یکدیگر واکنش نموده تا تولید آرژینینوسوکسینات شود که در ادامه به آرژینین و فومارات تجزیه می‌شود. بالاخره آرژینین به اوره هیدرولیز شده و اورنیتین دوباره تولید می‌گردد. کبد یک چرخه بین سلولی گلوتامین دارد که در برداشت آمونیاک مصرف‌نشده فعالیت دارد (یک نگاه دقیق‌تر ۱۹-۳).



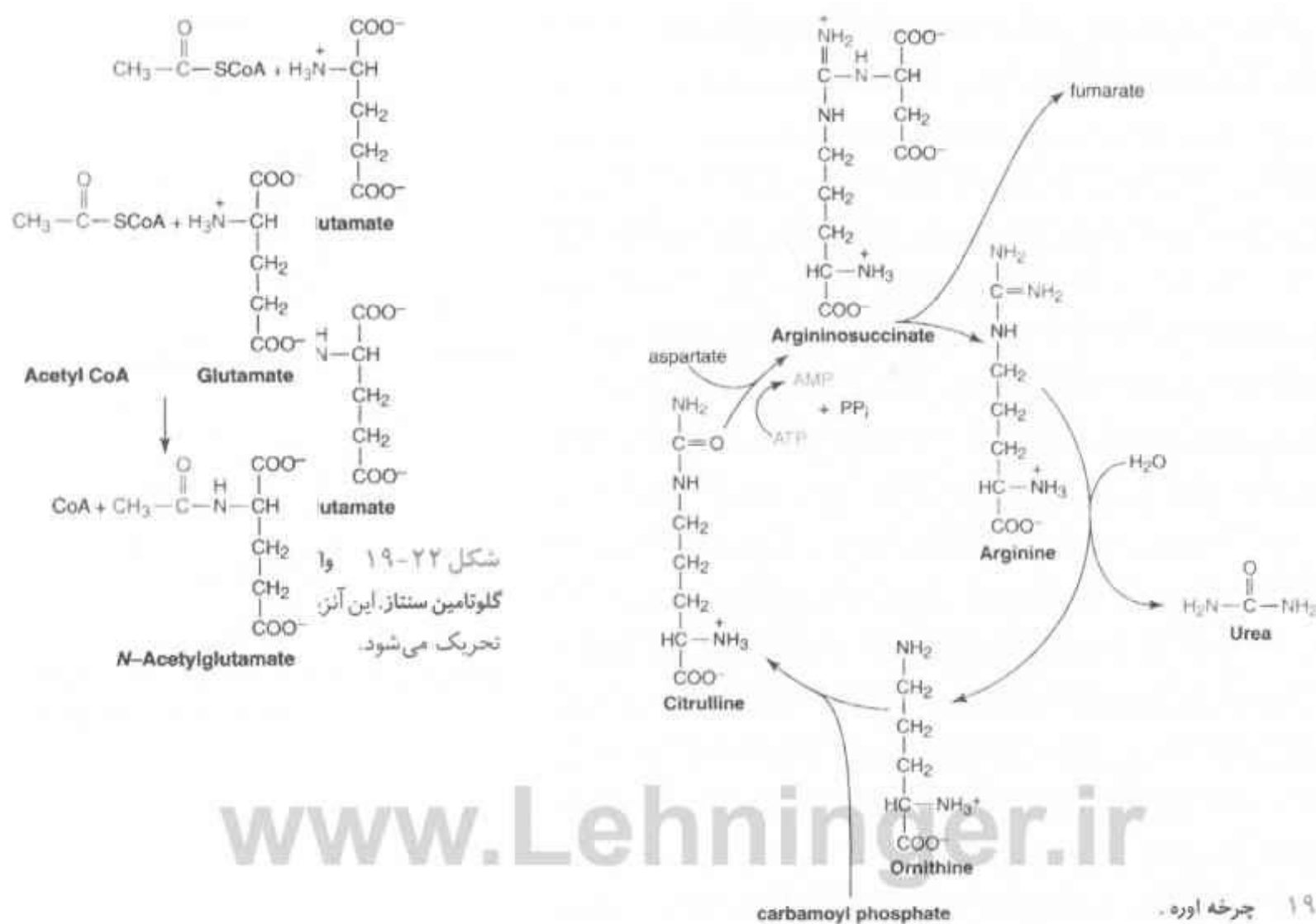
شکل ۱۹-۲۱ سنتز کربامیل فسفات و ورود آن به داخل چرخه اوره

چرخه بین سلولی گلوتامین

کبد حاوی گلوتامین سنتتاز و گلوتامیناز است، ولی نه یک مصرف‌کننده خالص و نه یک تولیدکننده خالص گلوتامین است. این دو آنزیم در سلول‌های پارانشیمی کبد در قسمت‌های مختلف کبد وجود دارند. خون از طریق سینوزوئیدهایی وارد کبد می‌شوند که از ورید باب منشأ می‌گیرند. سلول‌های موجود در این ناحیه دوربایی حاوی گلوتامیناز (و آنزیم‌های چرخه اوره) هستند و در تماس با خون دریافتی از عضله اسکلتی می‌باشند. خون در طول سینوزوئیدها جریان یافته تا به ورید مرکزی هر لبول برسد که از آنجا به داخل ورید مرکزی جریان یافته و سپس وارد ورید اجوف و نهایتاً کلیه

می‌شود. سلول‌های ناحیه دوروریدی ۵٪ سلول‌های پارانشیمی را شامل شده و حاوی گلوتامین سنتتاز هستند. احتمال دارد این چرخه بین سلولی گلوتامین مکانیسمی برای برداشت آمونیاکی باشد که در داخل اوره قرار داده نشده است. همانند گلوتامیناز، آنزیم‌های سنتز اوره در همان سلول‌های دوربایی وجود دارند، در حالی که برداشت گلوتامات و α-کتوگلوئارات برای سنتز گلوتامین در ناحیه دوروریدی غالب است. چرخه بین سلولی گلوتامین امکان کنترل جریان آمونیاک به اوره یا گلوتامین و سپس دفع آمونیاک توسط کلیه تحت شرایط مختلف pH را فراهم می‌سازد (ص ۱۱۶۸).

1. Sir Hans Krebs



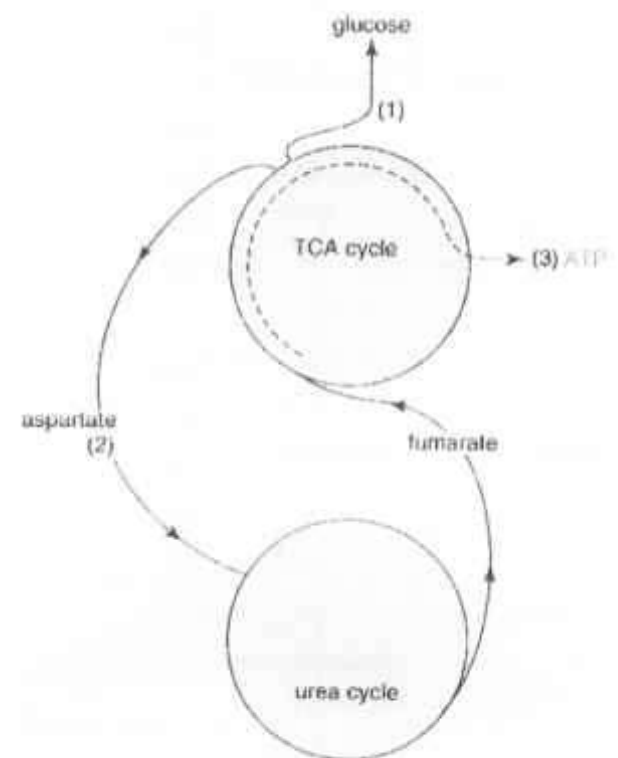
سنتز اوره نیاز به پنج آنزیم دارد

کربامیل فسفات سنتتاز I (CPSI) از نظر فنی بخشی از چرخه اوره نیست، ولی برای سنتز اوره ضروری می باشد. آمونیاک و بیکربنات به قیمت دو ملکول ATP با یکدیگر ترکیب شده و تولید کربامیل فسفات می کنند. یک ملکول ATP بیکربنات را فعال می کند، و دیگری گروه فسفات را به کربامیل فسفات می دهد (شکل ۱۹-۲۱). CPSI در ماتریکس میتوکندری وجود دارد، از آمونیاک به عنوان دهنده نیتروژن استفاده می کند، و برای فعالیت کاملاً وابسته به N-استیل گلوتامات می باشد (شکل ۱۹-۲۲). کربامیل فسفات سنتتاز II (CPSII) سیتوزولی است، از گروه آمیدی گلوتامین استفاده می کند و تحت تأثیر N-استیل-گلوتامات قرار نمی گیرد. با داشتن آنزیم های متفاوت در بخش های سلولی متفاوت، تولید اوره را می توان به طور مستقل و بدون اثر بر بیوسنتز پیریمیدین ها تنظیم نمود (ص ۱۰۹۴). تولید سیترولین توسط اورنیتین ترانس کربامیلاز (شکل ۱۹-۲۳) در ماتریکس میتوکندری کاتالیز می شود. سیترولین به خارج میتوکندری و به داخل سیتوزول انتقال داده شده و در آنجا بقیه واکنش های چرخه اوره انجام می شوند. تولید آرژینینوسوکسینات توسط آرژینینوسوکسینات سنتتاز نیاز به هیدرولیز ATP به AMP و PP_i دارد. این معادل هیدرولیز دو ملکول ATP

است، زیرا PP_i به طور برگشت ناپذیر به $2P_i$ تجزیه می شود. با وجود اینکه این مرحله نیاز به انرژی زیادی دارد، به شکل واضحی سبب می شود تا چرخه اوره در جهت رو به جلو انجام شود. تجزیه آرژینینوسوکسینات توسط آرژینینوسوکسینات لیاز همراه با تولید فومارات و آرژینین می باشد. آرژینین توسط آرژیناز به اورنیتین و اوره تجزیه می شود. اورنیتین دوباره برای انجام دور بعدی وارد ماتریکس میتوکندری می گردد. در غشاء داخلی میتوکندری یک انتقال دهنده سیترولین / اورنیتین وجود دارد.

فومارات حاصل از تجزیه آرژینینوسوکسینات که در بالا به آن اشاره شد، ممکن است در سیتوزول به مالات تبدیل و به داخل میتوکندری انتقال داده شود تا در آنجا طی چرخه TCA به اگزالوآستات تبدیل گردد. سپس اگزالوآستات ممکن است ترانس آمینه شده و به سیتوزول منتقل گردد که در این محل می تواند دوباره وارد دور دیگری از چرخه اوره شود. لذا چرخه اسید ستریک و چرخه اوره با یکدیگر مرتبط هستند.

حدود دو سوم اگزالوآستات مشتق از فومارات از طریق اگزالوآستات به آسپاراتات و یا از طریق فسفوانول پیرووات به گلوکز متابولیزه می گردد (شکل ۱۹-۲۴). میزان فومارات مورد استفاده برای تولید ATP تقریباً معادل انرژی مورد نیاز برای چرخه اوره و گلوکونئوز می باشد، این به آن معنی است که خود کبد انرژی خالصی را به دست نمی آورد. از آنجایی که انسان قادر به مصرف اوره نیست، این ترکیب برای فیلتراسیون و دفع به کلیه ها انتقال داده می شود. اوره ای که وارد مجرای روده می شود، توسط باکتری های حاوی اوره آز در مجرای روده تجزیه شده و آمونیاک حاصل دوباره جذب بدن می گردد.



شکل ۱۹-۲۴ فومارات از چرخه اوره، منبعی برای گلوکز (۱)، آسپاراتات (۲)، یا انرژی (۳) است.

سنتز اوره به واسطه یک افکتور آلوستریک و به طریق القاء آنزیمی تنظیم می شود

CPSI نیاز به فعال کننده N -استیل گلوتامات دارد (شکل ۱۹-۲۲ را ببینید). این ترکیب از گلوتامات و استیل کوآ توسط N -استیل گلوتامات سنتاز (گاهی هنوز سنتاز نامیده می شود) سنتز می شود که خود توسط آرژینین فعال می گردد. برای تأمین ترکیبات واسطه و انرژی مورد نیاز چرخه اوره، نیاز به استیل کوآ، گلوتامات و آرژینین می باشد و وجود N -استیل گلوتامات نشان می دهد که این ترکیبات در دسترس قرار دارند. برای مسیری که میزان پلاسمایی آمونیاک را کنترل می کند که یک ماده سمی بالقوه است و همچنین یک مسیر شدیداً وابسته به انرژی است، نیاز به یک تنظیم شدید می باشد.

القاء آنزیم های چرخه اوره (۱۰ تا ۲۰ برابر) زمانی رخ می دهد که تحویل آمونیاک یا اسیدهای آمینه به کبد افزایش می یابد. غلظت ترکیبات واسطه نیز از طریق اثر جرم، فعالیت آنها را تنظیم می کند. یک رژیم غذایی با پروتئین بالا (مازاد خالص اسیدهای آمینه) و گرسنگی (نیاز به متابولیزه نمودن پروتئین های بدن در جهت تولید کربن برای تولید انرژی) منجر به القاء آنزیم های چرخه اوره می شوند. کمبود اسیدهای آمینه ضروری نیز سبب تسریع

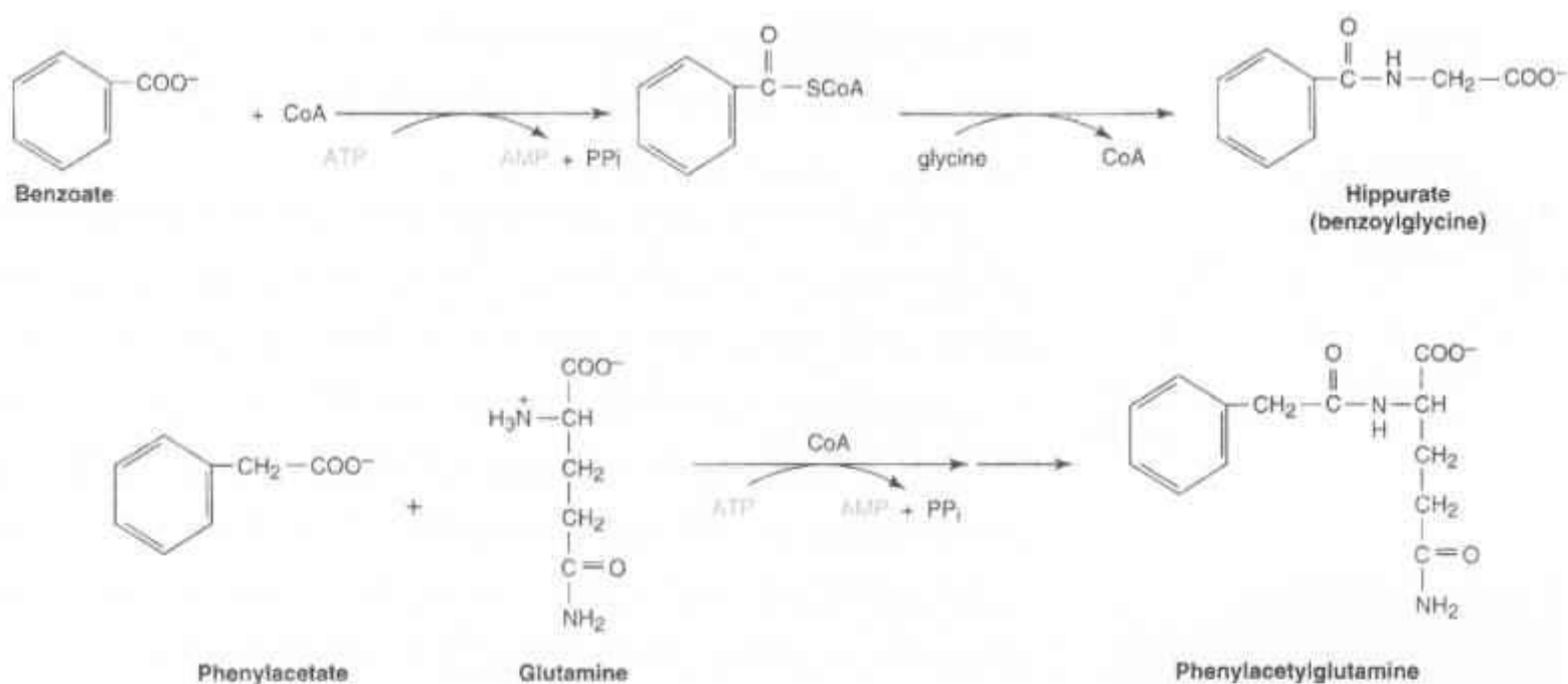
در تجزیه پروتئین اضافی می‌شود. فعال‌سازی به واسطه N -استیل‌گلوتامات یک تنظیم کوتاه-مدت و القاء آنزیمی یک تنظیم بلند-مدت می‌باشد.

ناهنجاری‌های متابولیکی سنتز اوره عوارض جدی را به دنبال دارند

ناهنجاری‌های متابولیکی حاصل از اختلال در عملکرد آنزیم‌های سنتز اوره، به‌طور بالقوه کشنده هستند و وقتی میزان آمونیاک بالا است، منجر به اغماء می‌شوند. کاهش هوشیاری ممکن است نتیجه تخلیه ATP باشد. منبع اصلی ATP فسفریلاسیون اکسیداتیو است که با انتقال الکترون‌ها از چرخه TCA به زنجیر انتقال الکترون مرتبط است (ص ۷۵۹). غلظت بالایی از آمونیاک در α -کتوگلوتارات به صورت گلوتامات پنهان شده و بدین ترتیب سبب تخلیه ترکیبات واسطه مهم چرخه TCA و کاهش تولید ATP می‌گردد.

کمبود آنزیم‌های چرخه اوره معمولاً در اطفال کشنده می‌باشد، ولی بالغینی یافت شده‌اند که کمبود نسبی یکی از آنزیم‌های چرخه اوره را دارند. درمان این کمبودها بر چهار پایه استوار می‌باشد: (۱) محدودیت مصرف پروتئین و پتانسیل تجمع آمونیاک، (۲) برداشت آمونیاک اضافی، (۳) جایگزینی ترکیبات واسطه از دست‌رفته چرخه اوره، و (۴) انجام پیوند کبد. اولین درمان با محدودیت خوردن اسیدهای آمینه و در صورت نیاز جایگزینی آنها با معادل α -کتو اسیدها برای ترانس آمیناسیون در داخل بدن انجام می‌شود. منبع باکتریایی آمونیاک در روده را می‌توان با استفاده از ترکیباتی کاهش داد که کولون را اسیدی می‌کنند؛ یکی از این ترکیبات لاکتولوز^۱ می‌باشد که یک دی‌ساکارید با جذب ضعیف می‌باشد و توسط باکتری‌های کولون به محصولات اسیدی متابولیزه می‌گردد. این عمل سبب تسریع در دفع آمونیاک به داخل مدفوع به شکل یون‌های پروتونه آمونیوم می‌شود. آنتی‌بیوتیک‌ها نیز برای کشتن باکتری‌های تولیدکننده آمونیاک تجویز می‌شوند. درمان دوم توسط ترکیباتی انجام می‌شود که به‌طورکوالان به اسیدهای آمینه اتصال یافته و تولید ملکول‌های حاوی نیتروژنی می‌کنند که از طریق اراز دفع می‌شوند. شکل ۱۹-۲۵ ترکیب بنزوات و گلیسین در جهت تولید هیپورات و فنیل استات با گلوتامین در جهت تولید فنیل استیل‌گلوتامین را نشان می‌دهد. فنیل استات فوق‌العاده نامطبوع است و به‌صورت پیش‌ساز فنیل بوتیرات سدیم تجویز می‌شود. هر دو واکنش نیاز به انرژی برای فعال‌سازی گروه‌های کربوکسیل با افزودن کوآ دارند. ارتباطات بالینی ۱-۱۹ و ۲-۱۹ مثال‌هایی از درمان کمبودهای آنزیمی اختصاصی با تجویز ترکیبات چرخه اوره می‌باشند.

از ژن درمانی برای اصلاح کمبودهای آنزیم چرخه اوره استفاده شده است. هرچند در سال ۱۹۹۹ این موضوع منجر به مرگ یک بیمار شد که مبتلا به تنها فعالیت نسبی اورتینین ترانس کربامیلاز بود (ص ۱۰۱۹). بعد از آن ژن درمانی برای آنزیم چرخه اوره متوقف شد.



شکل ۲۵-۱۹ واکنش‌های سم‌زدایی به‌عنوان جایگزین‌هایی برای چرخه اوره.

کمبودهای مربوط به کربونیل فسفات سنتتاز و N-استیل گلوتامات سنتتاز

CPSI به‌طور کلی توسط N-استیل گلوتامات فعال شده و موارد با کمبود واضح CPSI در اثر غیرفعال شدن N-استیل گلوتامات سنتتاز (NAG) (۶۰۸۳۱۰ و ۲۳۷۳۱۰ OMIM) به وجود می‌آیند. فعالیت آنزیم اخیر توسط آرژنین چندین برابر می‌شود و نشان داده شده است که در برخی موارد آرژنین درمانی سبب کاهش ناتوانی در تولید مقادیر کافی کربامیل فسفات می‌شود. کمبود NAG آنقدر نادر است که اطلاعاتی در خصوص میزان بروز آن در دسترس قرار ندارد.

کمبود این آنزیم‌ها همانند کمبود در آنزیم‌های چرخه اوره، منجر به هیپرامونمی، آنسفالوپاتی، و آلكالوز تنفسی می‌شود. کمبود کربامیل فسفات سنتتاز I (CPSI) (۲۳۷۳۰۰ OMIM) به دو شکل وجود دارد. اولی در نوزادان دیده شده و کشنده است و دیگری با شروع تأخیری ممکن است در دوران کودکی یا بعد از آن، اغلب با تشنج، استفراغ و درد شکمی، نمایان شود. جهش‌هایی که منجر به این بیماری می‌شوند از انواع اتوزومال مغلوب بوده و ممکن است در لوکوس‌های زیادی در این ژن وجود داشته باشند.

۴-۱۹ • سنتز اسیدهای آمینه غیرضروری

قبلاً (ص ۱۰۰۹) سنتز گلوتامات، گلوتامین، آسپاراتات، آسپاراژین و آلانین شرح داده شده‌اند.

آرژنین توسط واکنش‌های متوالی سنتز می‌شود که در سلول‌های اپی‌تلیال روده آغاز و در توبول‌های پروگزیمال کلیه ادامه می‌یابند (شکل ۲۶-۱۹). در این سلول‌ها آرژیناز بیان نمی‌شود. هر نوع کمبودی در آنزیم‌های مورد نیاز چرخه اوره (به غیر از آرژیناز) نیز بر روی سنتز آرژنین تأثیر دارند، لذا در موارد کمبود چرخه اوره، مکمل آرژنین غذایی ضروری است.

اورنیتین: این پیش‌ساز سیترولین، آرژنین و پرولین از گلوتامات سنتز می‌شود. سنتز از

کمبودهای مربوط به آنزیم‌های چرخه اوره

کمبودهای اورنیتین ترانس کرپامیلاز

شایع‌ترین کمبود آنزیمی چرخه اوره، عدم وجود اورنیتین ترانس کرپامیلاز (OMIM ۳۰۰۴۶۱ و ۳۱۱۲۵۰) می‌باشد. این کمبود اغلب همراه با عقب‌ماندگی ذهنی و مرگ می‌باشد، ولی گاهی نمو طبیعی در بیماران درمان شده مطرح می‌کند که عقب‌ماندگی ذهنی ناشی از آمونیاک اضافی قبل از درمان مناسب می‌باشد. جهش‌های زیادی وجود دارد. ژن اورنیتین ترانس کرپامیلاز بر روی کروموزوم X قرار دارد و در مقایسه با زنان هتروزیگوتی که اکثر آنها غیرفعال سازی یکی از کروموزوم‌های X و گاهی آمونیاکسم سلولی را نشان می‌دهند، مردان عموماً به شکل جدی‌تری تحت تأثیر قرار می‌گیرند. در برخی موارد جهش‌هایی در ناحیه کدکننده توالی رهبر پروتئین مشاهده می‌گردد که مانع انتقال این آنزیم به داخل میتوکندری می‌شوند. علاوه بر آمونیاک و اسیدهای آمینه‌ای که به مقادیر افزایش یافته در گردش خون ظاهر می‌شوند، میزان اسید اوروتیک نیز افزایش می‌یابد که احتمالاً به دلیل عدم مصرف کرپامیل فسفات برای تولید سیترویلین و انتشار آن به داخل سیتوزول می‌باشد که در آنجا با اسپاراتات ترکیب شده و نهایتاً تولید اورواتات و پیریمیدین‌ها را می‌کند (ص ۱۰۹۴).

کمبود آرژنینوسوکسینات سنتتاز و لپاز

ناتوانی در ترکیب سیترویلین با اسپاراتات منجر به تجمع سیترویلین در خون و دفع ادراری آن می‌شود (سیترویلینمی)، وراثت از نوع اتوزومال مغلوب است و حدود ۵۰٪ به دلیل هیپرآمونمی، شدید می‌باشد. جهش‌های هتروزیگوسی وجود دارند که سبب این کمبود می‌شوند و سه نوع متفاوت وجود دارد. در نوع I آنزیم معمولاً یک ثابت میکائیلیس تغییر یافته دارد و هر دو بافت کبدی و کلیوی تحت تأثیر قرار می‌گیرند. در نوع II کلیه تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد و آنزیم باقیمانده در کبد از نظر کینتیکی طبیعی است. نوع III کمبود آرژنینوسوکسینات سنتتاز (OMIM ۲۱۵۷۰۰، ۶۰۳۴۷۱ و ۶۰۵۸۱۴) حاصل کمبود رونویسی ژن می‌باشد. ناتوانی در تجزیه آرژنینوسوکسینات (OMIM ۲۰۷۹۰۰ و ۶۰۸۳۱۰) برای تولید آرژنین نیز از نوع اتوزومال مغلوب و ناشی از جهش‌های متعدد است. در مبتلایان به

بیماری شروع-زودرس، درمان با رژیم کم پروتئین و مکمل آرژنین همراه با نتایج خوبی بوده است.

کمبود آرژیناز

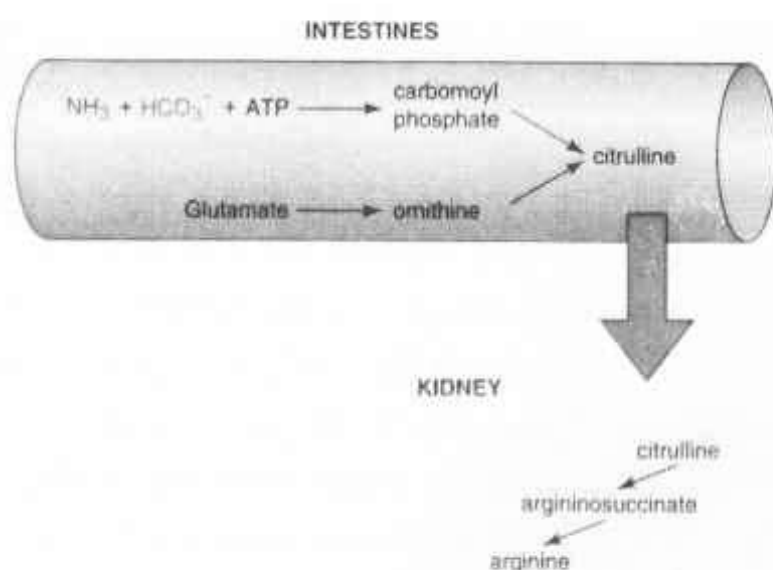
کمبود آرژیناز (OMIM برابر ۲۰۷۸۰۰، ۶۰۸۳۱۳ و ۱۰۷۸۳۰) نادر است، ولی منجر به ناهنجاری‌های زیادی در نمو و عملکرد سیستم عصبی مرکزی می‌شود. آرژنین تجمع یافته و سپس دفع می‌شود. پیش‌سازهای آرژنین و محصولات متابولیسم آرژنین نیز ممکن است دفع شوند. در موارد شدید ممکن است پاراپلژی (فلج بخش تحتانی بدن شامل ساق پاها) اسپاسمی حاصل شود. نوع I کبد را تحت تأثیر قرار داده و کلیه، مغز و مجرای روده طبیعی هستند. آنزیمی که در آرژنینمی نوع I درگیر است، آنزیمی می‌باشد که در سیتوزول یافت شده و تولید اوره می‌کند. آنزیمی که به عنوان مسئول آرژنینمی نوع II مورد شناسایی قرار گرفته است، در ماتریکس میتوکندریایی کلیه وجود دارد. تولید اکسید نیتریک از آرژنین و پلی‌آمین‌ها از اورنیتین تحت تأثیر کمبود این آنزیم قرار می‌گیرد.

کمبود انتقال‌دهنده میتوکندریایی اورنیتین (OMIM برابر ۶۰۳۸۶۱ و ۶۰۸۱۵۷) این بیماری همچنین سندروم هیپراورنیتینمی، هیپرآمونمی، هموسیترویلینمی (سندروم HHH) نامیده می‌شود. علائم شامل عقب‌ماندگی ذهنی، آتاکسی (ناهماهنگی و بی‌نظمی حرکات عضلانی) مخچه‌ای، و اغماء دوره‌ای می‌باشند. این بیماری حاصل جهش‌های مختلف متعددی در ژن می‌باشد و شامل انواع بی‌معنی، بد معنی و تغییر قالب می‌باشد.

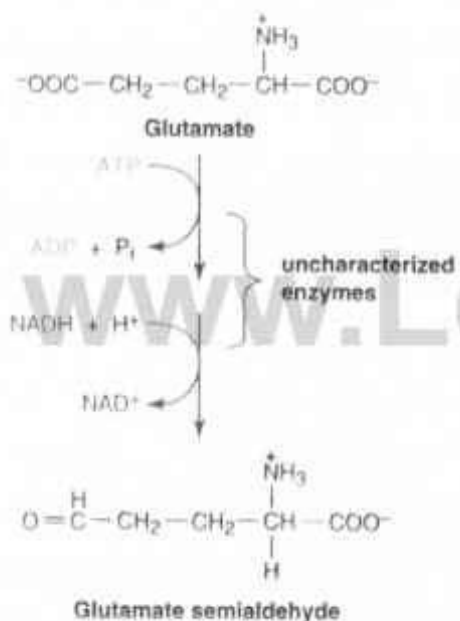
هیپوآرژنینمی در اطفال نارس

تولد‌های نارس قبل از تولید انفجاری کورتیزول و در اواخر دوران بارداری رخ می‌دهد. کورتیزول محرک آنزیم‌های سنتز آرژنین است و مطرح شده است که افزودن کورتیزول به تغذیه روده‌ای و غیرروده‌ای اطفال نارس ممکن است سبب بهبودی بقاء و رشد شود.

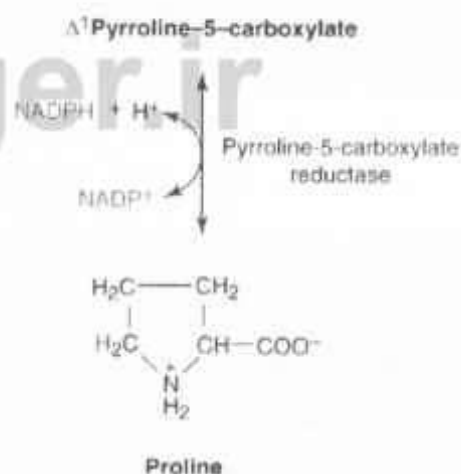
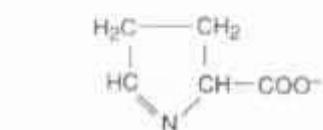
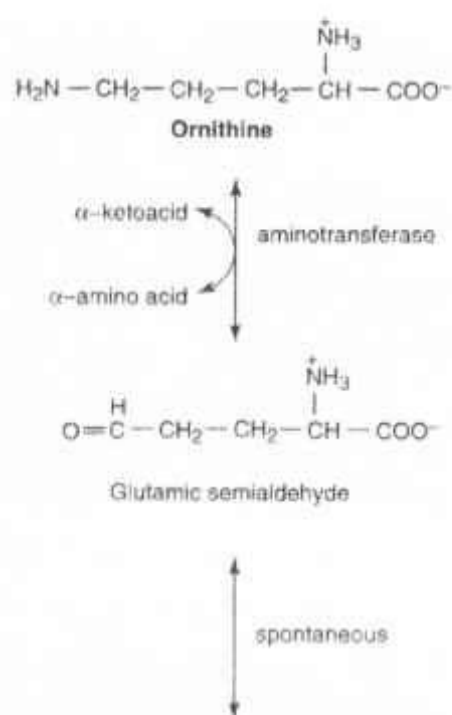
گلوتامات با واکنشی آغاز می‌شود که از ATP و NADH استفاده می‌کند (شکل ۲۷-۱۹) و نتیجه آن گلوتامیک سمی آلدئید می‌باشد. این ترکیب به‌طور خود به‌خودی حلقوی شده



شکل ۱۹-۲۶ سنتز آرژنین در روده و کلیه.



شکل ۱۹-۲۷ سنتز گلوتامیک سمی آلدئید.

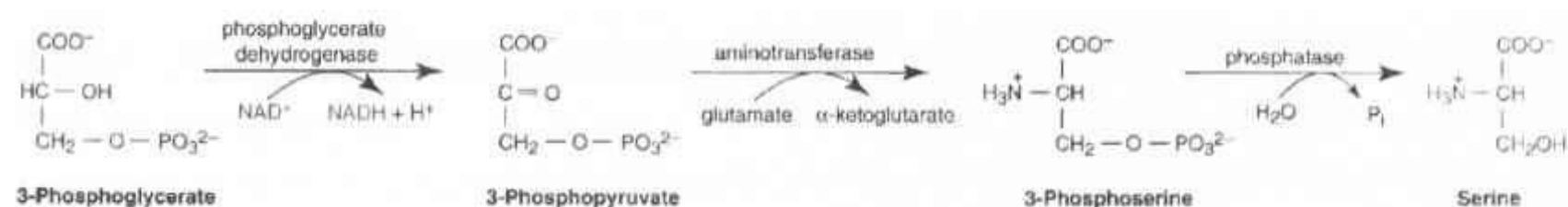


شکل ۱۹-۲۸ سنتز اورنیتین و پرولین از گلوتامیک سمی آلدئید، یک ترکیب واسط مشترک.

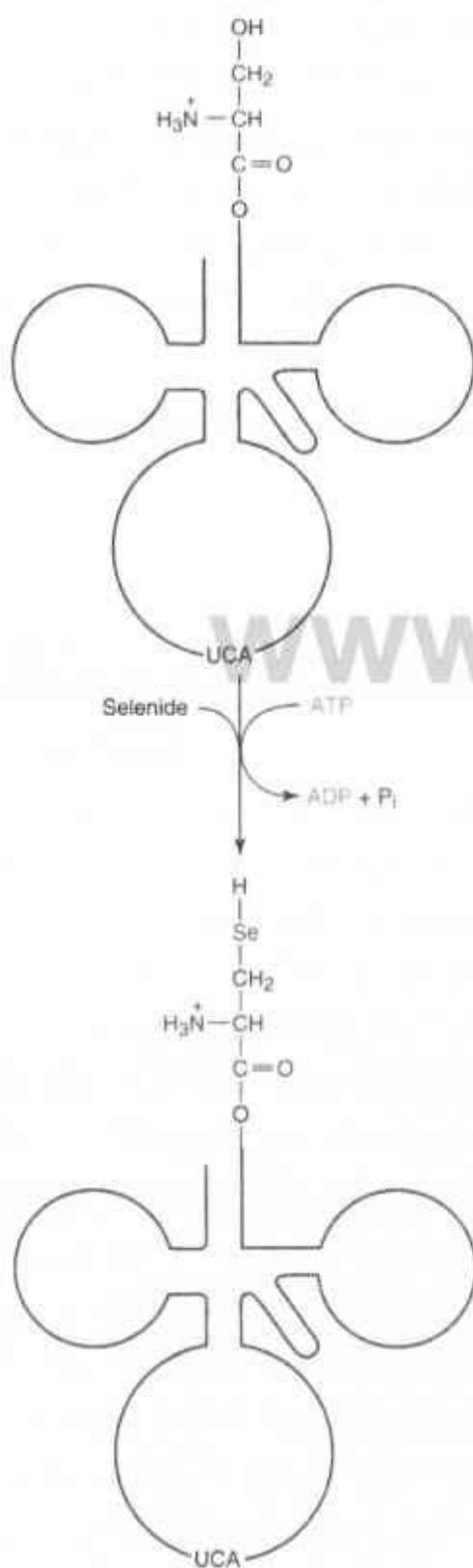
تا تولید یک باز شیف بین آلدئید و گروه‌های آمینو شود که بعداً توسط NADH به پرولین احیاء می‌گردد. وقتی این سمی آلدئید ترانس آمینه می‌شود، تولید اورنیتین می‌کند (شکل ۱۹-۲۸).

سرین: سنتز سرین از ۳-فسفوگلیسرات با استفاده از ترکیبات واسط فسفریله انجام می‌شود (شکل ۱۹-۲۹). جدایی فسفات مرحله آخر تولید این اسید آمینه است. سرین نقش مهمی در سیستم عصبی مرکزی بازی می‌کند، زیرا به عنوان پیش ساز گلیسین و D-سرین عمل می‌کند که نوروترانسمیتر هستند.

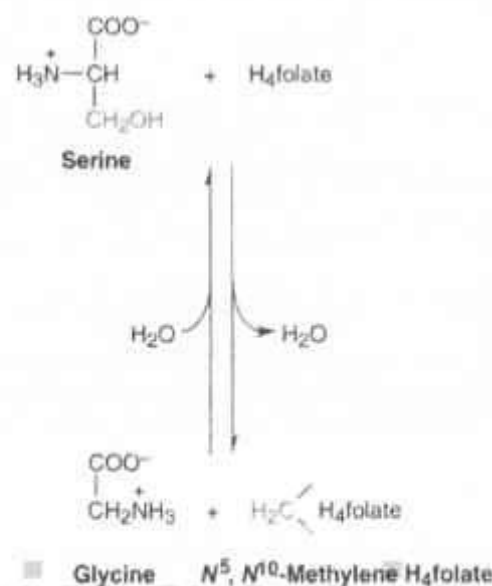
سرین پیش سازی برای گروه کوفاکتور-مانند موجود در آنزیم‌های پیروویل^۱ می‌باشد



شکل ۱۹-۲۹ سنتز سرین.



شکل ۱۹-۳۱ تولید سلنوسیتینیل tRNA از سریل tRNA از طریق یک ترکیب واسطه فسفوسریل tRNA می‌باشد.



شکل ۱۹-۳۰ گلیسین محصول واکنش سرین هیدروکسی متیل ترانسفراز است.

(یک نگاه دقیق‌تر ۱۹-۴). سرین طی واکنشی که نیاز به پیریدوکسال فسفات و ترا-هیدروفولات دارد، به‌طور برگشت پذیر به گلیسین تبدیل می‌شود (ص ۱۴۳۴). N⁵, N¹⁰-THF تولید می‌شود (شکل ۱۹-۳۰). تقاضا برای سرین یا گلیسین و میزان N⁵, N¹⁰-THF جهت این واکنش را تعیین می‌کنند.

سلنوسیتین: سرین پیش ساز یک اسید آمینه غیرمعمول ولی مهم، یعنی سلنوسیتین، می‌باشد که در برخی پروتئین‌ها، به‌خصوص گلوپاتینون پراکسیداز وجود دارد (شکل ۱۹-۳۱). در mRNA مربوط به سلنوسیتین، کدون UGA که معمولاً به عنوان یک کدون خاتمه عمل می‌کند، سلنوسیتین را کد می‌نماید (ارتباط بالینی ۱۹-۳). این اسید آمینه از سرین بعد از تولید seryl-tRNA^{Ser} به وجود می‌آید (ص ۲۸۹).

پیرولیزین: پیرولیزین به عنوان اسید آمینه بیست دومی که توسط DNA کد می‌شود، اخیراً کشف شده است. این اسید آمینه نیز در پاسخ به یک کدون خاتمه قرار داده می‌شود و تنها در باکتری‌های متانوزنیک یافت شده است.

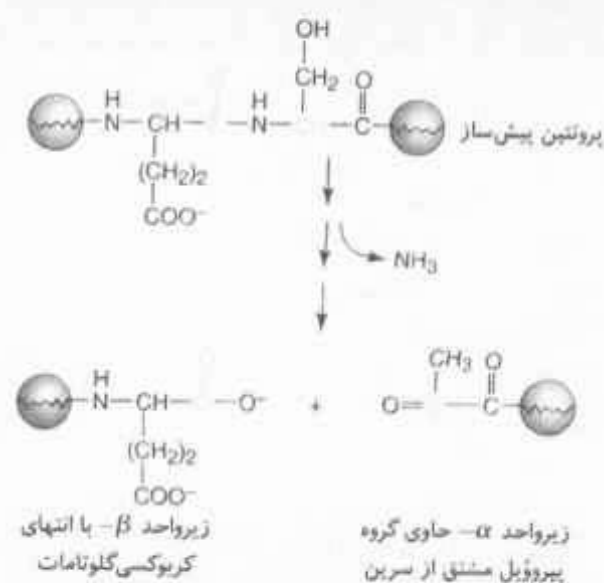
۱. به نظر می‌رسد seryl-tRNA^{Ser} صحیح می‌باشد. مترجم



یک نگاه دقیق تر ۱۸-۲

آنزیم‌های پیرووئیل (Pyruvoyl)

یک ریشه سرین در برخی آنزیم‌ها تغییر می‌یابد تا تولید یک گروه پروستتیک کند (شکل را ببینید). در انسان، تنها مثالی که تاکنون یافت شده است، S-آدنوزیل متیونین دکربوکسیلاز است. این آنزیم به شکل پیش‌ساز سنتز شده و سپس به طریق اتوکاتالیتیک بین یک گلوتامات و یک ریشه سرین شکسته می‌شود تا دو پلی‌پپتید تولید گردد. در هنگام تجربه، این سرین انتهای آمینوی جدید به گروه پیرووئیل تبدیل می‌شود که با ایجاد یک باز شیفت با گروه آمینوی S-آدنوزیل متیونین در دکربوکسیلاسیون همکاری می‌کند. شکل تولید S-آدنوزیل متیونین دکربوکسیلاز همراه با گروه پروستتیک پیرووئیل با اتصال کووالان را نشان می‌دهد.



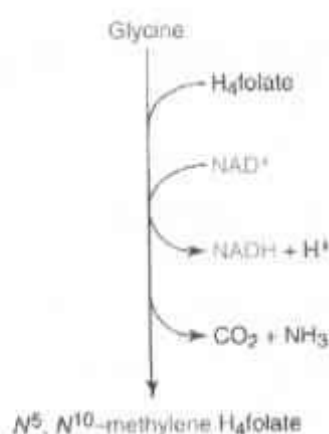
www.Lehninger.ir



سلنوپروتئین‌ها

در 3' UTR ملکول mRNA و دیگری خود کدون UGA، می‌باشند. سه مورد دیگر شامل فاکتورهای با عملکرد ترانس، یک فاکتور طولی سازی ترجمه اختصاصی سلنوسیتستین (eEFSec)، یک پروتئین اتصال برای توالی موجود در 3' UTR (SBP2)، و سلنوسیتستین - tRNA هستند. داروهای استاتینی که در درمان هیپرکلسترولمی مورد استفاده قرار می‌گیرند، میر ستر کلسترول را مهار می‌کنند و بنابراین سبب کاهش گروه‌های ایزوپنتیل می‌شوند. میوپاتی و سایر عوارض جانبی حاصل از استاتین‌ها مشابه علامت کمبود سلنیوم می‌باشند. این موضوع مطرح می‌کند که مکانیسم آسیب بافتی ناشی از استاتین‌ها ممکن است به دلیل مهار سنتز سلنوپروتئین‌ها باشد، زیرا سلنوسیتستین - tRNA^{Ser} برای فعالیت نیاز به ایزوپنتیلاسیون دارد. التهاب مزمن یک نقش پاتولوژیک در بسیاری از بیماری‌های متداول دارد و تحت تأثیر هر دو عامل ژنتیکی و محیطی قرار می‌گیرد. SEPS1 (OMIM 607918) همراه با هر دو TNF-α و IL-1β می‌باشد و یک ارتباط مکانیکی مستقیم بین SEPS1 و تولید سیتوکین‌های التهابی وجود دارد که نقش SEPS1 در وساطت التهاب را مطرح می‌کند.

سلنوپروتئین‌های انسانی شامل گلوپروتئین پراکسیداز-۱، تیوردوکسین ردوکتاز، گلوپروتئین پراکسیداز-۲، گلوپروتئین پراکسیداز-۳، تیوردوکسین دی‌دیناز نوع ۱، و سلنوپروتئین کپسول میتوکندریایی می‌باشند. اکثر سلنوپروتئین‌های شناخته‌شده اعضای خانواده گلوپروتئین پراکسیداز یا یدوتیرونین دی‌دیناز می‌باشند. سلنوپروتئین P (SEPP1) (OMIM 601484) یکی از سلنو-پروتئین‌های اصلی است که عضوی از خانواده‌های فوق نیست. این سلنو-پروتئین یک گلیکوپروتئین است که با چندین ایزوform وجود دارد و تنها سلنوپروتئین شناخته‌شده حاوی چندین ریشه سلنوسیتستین است. این گلیکوپروتئین به عنوان یک پروتئین اتصالیه‌بارین عمل کرده که به نظر می‌رسد با سلول‌های آندوتلیال در ارتباط است. SEPP1 دوکاره در جهت فراهم سازی سلنوپروتئین برای سلول‌های در حال تکثیر و همچنین احیاء وابسته به گلوپروتئین هیدروپراکسید فسفاتیدیل کولین در فضای خارج سلولی عمل می‌کند. تغییر در استفاده از کدون UGA از کدون توقف به یک پیام برای قرارگیری سلنوسیتستین، توسط حداقل پنج جزء مختلف وساطت می‌گردد. دو مورد از اینها شامل توالی‌های سیس، یکی ناحیه‌ای



شکل ۱۹-۳۲ تجزیه گلیسین وابسته به پیریدوکسال فسفات است.

۱۹-۵ • تجزیه اسیدهای آمینه

اسیدهای آمینه غیرضروری

گلوتامات، آلانین و آسپارات: گلوتامات دهیدروژناز که یک آنزیم برگشت پذیر است، گلوتامات را دامینه می کند. گروه های آمیدی گلوتامین و آسپاراژین با فعالیت هیدرولیتیک گلوتامیناز و آسپاراژیناز برداشت می شوند. آرژنین توسط آرژیناز به اورنیتین متابولیزه می شود. ترانس-آمیناسیون آلانین، آسپارات و گلوتامات همراه با تولید به ترتیب پیرووات، آگزالواستات و α-کتوگلوئارات می باشد.

گلیسین: یک کمپلکس تجزیه کننده گلیسین سبب تجزیه گلیسین به CO₂ و آمونیاک می شود (شکل ۱۹-۳۲). این واکنش در آزمایشگاه قابل برگشت می باشد، ولی به دلیل اینکه مقادیر K_m برای آمونیاک و N⁵, N¹⁰-THF بسیار بالاتر از غلظت های فیزیولوژیکی آنها می باشد، در داخل بدن این طور نمی باشد. سیستم آنزیمی تجزیه گلیسین (سیستم تجزیه کننده گلیسین) اجزاء آنزیمی متعددی دارد و محدود به میتوکندری ها می باشد. آنسفالوپاتی گلیسینی یا هیپرگلیسینمی غیرکتوتیک^۱ (NKH) ممکن است حاصل نقصی در یکی از این آنزیم ها باشد (ارتباط بالینی ۱۹-۴).

سرین: تجزیه سرین به ۳-فسفوگلیسرات مشابه ستر آن می باشد، به غیر از اینکه در تخریب ترکیبات واسطه غیرفسفریله استفاده شده و فسفات در مرحله آخر اضافه می گردد. هرچند آنزیم های این دو مسیر، یکی نیستند (شکل ۱۹-۳۳)، به طریق دیگر، سرین ممکن است با ازدست دادن گروه آمینو به صورت NH₄⁺، توسط سرین دهیدراتاز به پیرووات متابولیزه شود (شکل ۱۹-۳۴). سرین همچنین به گلیسین متابولیزه می گردد. سرین یکی از اسیدهای آمینه ای است که مسیرهای تجزیه مختلفی دارد که برحسب شرایط و نیازهای فیزیولوژیک تعیین می شوند.



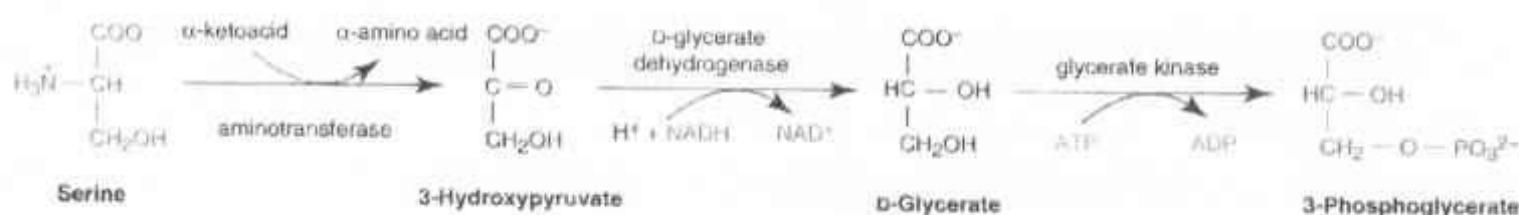
ارتباط بالینی ۱۹-۴

هیپرگلیسینمی غیرکتوتیک: آنسفالوپاتی گلیسینی

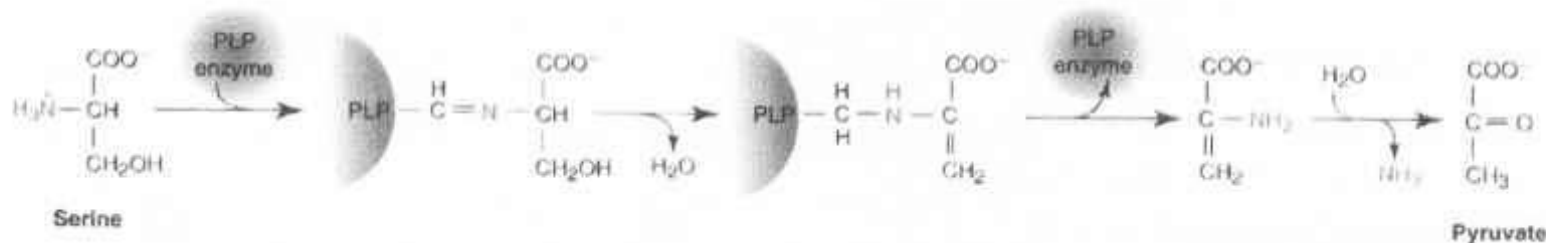
هیپرگلیسینمی غیرکتوتیک با کمبود ذهنی شدید و تشنج مشخص می شود. بسیاری از اطفال مبتلا زنده نمی مانند. این بیماری بسیار شدید باید از کتواسیدوز در ناهنجاری های مربوط به متابولیسم اسیدهای آمینه شاخه دار تشخیص داده شود که در آن نیز مقادیر گلیسین خون افزایش می یابد. کمبود فعالیت کمپلکس تجزیه کننده گلیسین در هموزئات های کبدی بیماران متعدد نشان داده شده است و مطالعات ایزوتوپی در داخل بدن غیرفعال بودن این آنزیم را مورد تأیید قرار داده اند. آنسفالوپاتی

گلیسینی (OMIM ۶۰۵۸۹۹) می تواند در حدود شش ماهگی یا بعد از آن نمایان شود. بیماری با شروع دیررس، با عقب ماندگی ذهنی خفیف و مشکلات مربوط به سیستم عصبی مرکزی مشخص می شود. شدت این بیماری مطرح می کند که تجزیه گلیسین اهمیت زیادی در متابولیسم گلیسین دارد. گلیسین یک نوروترانسمیتر مهاری است که احتمالاً برخی مشکلات عصبی این بیماری را توجیه می کند. در برخی موارد، درمان با کتامین یا دکسترومتورفان، آنتاگونیست گیرنده NMDA، مفید بوده است.

1. Nonketotic hyperglycinemia



شکل ۱۹-۳۳ متابولیسم سرین برای گلوکونئوز

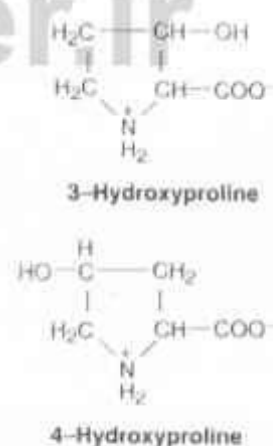


شکل ۱۹-۳۴ واکنش سرین دهیدراتاز نیاز به پیریدوکسال فسفات دارد.

اورنیتین و پرولین: این دو اسید آمینه از طریق گلوتامیک سمی آلدئید تجزیه می شوند (ارتباطات بالینی ۱۹-۵ و ۱۹-۶). این واکنش ها همراه با واکنش هایی که پرولین و اورنیتین را سنتز می کنند، سبب می شوند تا این سه اسید آمینه به راحتی به یکدیگر قابل تبدیل باشند (شکل ۱۹-۲۸ را ببینید). پرولین دوباره به ترکیب واسطه باز شیف δ-۱-پیرولین-۵-کربوکسیلات تبدیل می گردد که در تعادل با گلوتامیک سمی آلدئید است. واکنش ترانس آمیناز در مسیر سنتتیک اورنیتین به راحتی قابل برگشت است و از اورنیتین تولید گلوتامیک سمی آلدئید می کند. ریشه های پرولینی که بعد از ترجمه با هیدروکسیلاسیون به ۳-هیدروکسی پرولین یا ۴-هیدروکسی پرولین تبدیل شده اند (شکل ۱۹-۳۵)، به ترتیب تولید گلی اکسیلات و پیرووات، و ۴-هیدروکسی-۲-کتوگلووات می کنند.

اسیدهای آمینه ضروری

ترئونین: ترئونین گاهی اوقات به پیرووات متابولیزه می شود (شکل ۱۹-۳۶)، ولی یک ترکیب واسطه این مسیر می تواند با کوآ به استیل کوآ و گلیسین تبویلز شود. لذا اتم کربن α ترئونین



شکل ۱۹-۳۵ هیدروکسی پرولین ها.

ارتباط بالینی ۱۹-۵

کمبود پرولین دهیدروژناز

مغز انسان، و همچنین در قلب، کلیه، کبد، جفت و پانکراس بیان می شود. مطالعات اخیر یک ارتباط قوی بین این کمبود آنزیمی و شیذوفرنی را نشان داده اند. کمبود PRODH2 منجر به افزایش هیدروکسی پرولین در پلاسما و ادرار می شود که متابولیت حاصل از تجزیه کلاژن می باشد (غلظت ادراری ممکن است تا ۱۰۰ برابر میزان طبیعی باشد).

کمبود در پرولین دهیدروژناز (اکسیداز) (PRODH1) که پرولین را به پیرولین ۵-کربوکسیلات تبدیل می کند، منجر به غلظت های بالای پرولین، گلیسین، و اورنیتین در سرم شده و عموماً خوش خیم است، ولی گاهی همراه با تشنج می باشد (OMIM برابر ۶۰۶۸۱۰ و ۲۳۷۰۰۰). واریانت های آلی زیادی وجود دارد. این ژن به قویترین شکل در ریه، عضله اسکلتی و

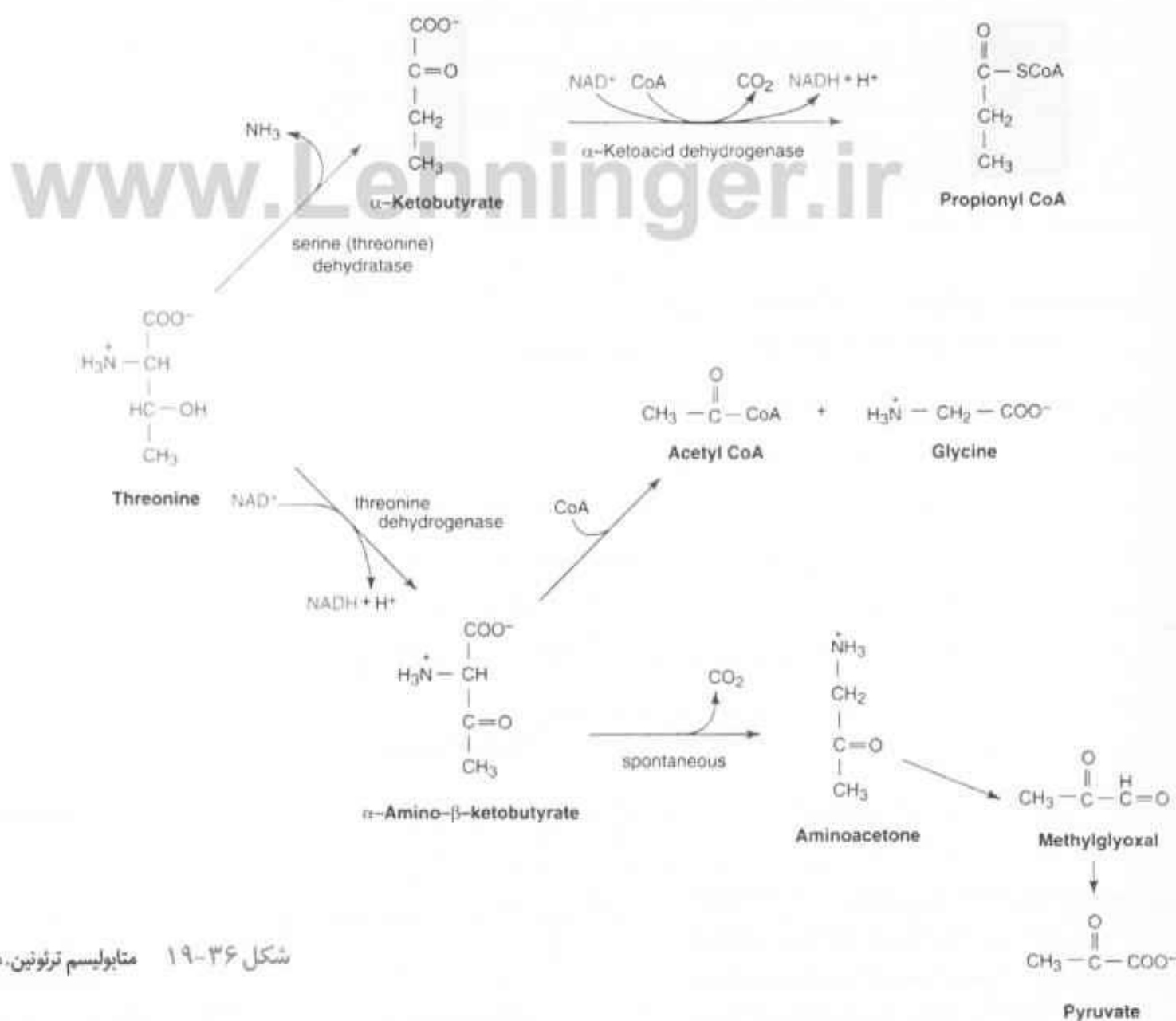
کمبودهای موجود در مسیر گلوتامیک سمی آلدئید

پیرولین ۵-کربوکسیلات سنتاز

کمبود پیرولین ۵-کربوکسیلات سنتاز (به صورت سنتاز نیز یافت می‌شود) (OMIM ۱۳۸۲۵۰) که از گلوتامات با ترانس آمیناسیون تولید گلوتامیک سمی آلدئید می‌کند، همراه با علائم جدی است. هیپرپیرولینمی، هیپراورنیتینمی و هیپرآمونمی منجر به کاتاراکت، عقب ماندگی ذهنی، لغزندگی مفصلی و قابلیت ارتجاعی بالای پوست می‌شوند. کمبود اخیر را هیپرپیرولینمی II گویند. افزایش غلظت پیرولین ۵-کربوکسیلات در این بیماری سبب غیرفعال سازی پیریدوکسال فسفات شده و این به مشکلات عصبی منتهی می‌شود.

اورنیتین کتواسید آمینوترانسفراز

اورنیتین کتواسید آمینوترانسفراز (OAT یا OKT) (OMIM ۲۵۸۸۷۰) یک آنزیم قابل برگشت وابسته به پیریدوکسال فسفات است که گلوتامیک سمی آلدئید را به اورنیتین تبدیل می‌کند. کمبود این آنزیم منجر به هیپراورنیتینمی و آتروفی gyrate منتهی به کوزی شبانه می‌شود. از دست رفتن فیبرهای عضلانی در انتها ممکن است با از دست رفتن کراتین فسفات در عضله مرتبط باشد، زیرا کمبود اورنیتین منجر به کمبود آرژنین خواهد شد. آرژنین برای سنتز کراتین مورد نیاز است. برخی انواع این کمبود آنزیمی به درمان با ویتامین B₆ پاسخ می‌دهند. محدودیت پروتئین غذایی توصیه می‌شود.



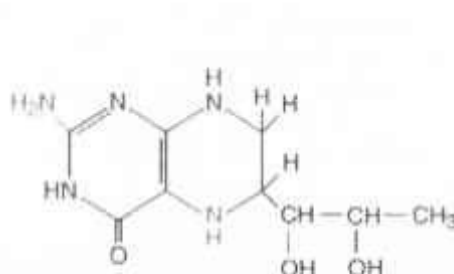
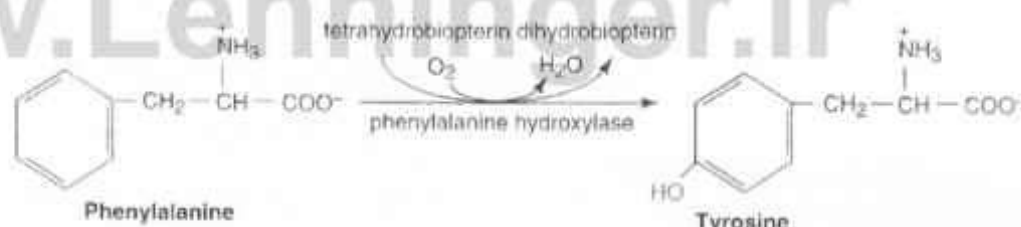
شکل ۱۹-۳۶ متابولیسم ترئونین، مسیر اصلی رنگی است.

می‌تواند از طریق تولید گلیسین در مخزن یک-کربنه همکاری داشته باشد. در یک مسیر متداول‌تر، سرین دهیدراتاز (ص ۱۰۲۷) ترئونین را به α-کتوبوتیرات تبدیل می‌کند. کمپلکسی مشابه کمپلکس پیرووات دهیدروژناز ترکیب اخیر را به پروپونیل-کوآ تبدیل می‌کند که خود به سوکسینیل-کوآ تبدیل می‌گردد.

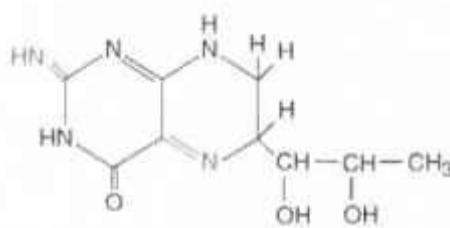
فنیل آلانین: فنیل آلانین و تیروزین با یکدیگر مورد بحث قرار می‌گیرند، زیرا تیروزین با هیدروکسیلاسیون فنیل آلانین تولید می‌شود و اولین محصول در تجزیه فنیل آلانین است. به همین دلیل، تیروزین معمولاً به عنوان اسید آمینه ضروری در نظر گرفته نمی‌شود، در حالی که فنیل آلانین یک اسید آمینه ضروری است. به طور طبیعی، سه چهارم فنیل آلانین خورده‌شده توسط فنیل آلانین هیدروکسیلاز به تیروزین تبدیل می‌شود؛ (شکل ۱۹-۳۷) این آنزیم کبدی غیرقابل برگشت بوده و وابسته به تراهایدروبیوپترین می‌باشد (شکل ۱۹-۳۸). بیوپترین از نظر داشتن حلقه پتریدین شبیه اسید فولیک است، ولی ویتامین نیست. بیوپترین از GTP سنتز می‌شود.

افراد مبتلا به فنیل کتونوری (ارتباط بالینی ۱۹-۷) نمی‌توانند فنیل آلانین را به تیروزین تبدیل کنند. در نتیجه فنیل آلانین ممکن است تا ۲۰ برابر میزان طبیعی افزایش یابد. مقداری از فنیل آلانین اضافی به فنیل پیرووات ترانس آمینه می‌شود که خود به فنیل استات و فنیل-لاکتات تبدیل می‌گردد (شکل ۱۹-۳۹). در افرادی که مبتلا به فنیل کتونوری نیستند، این

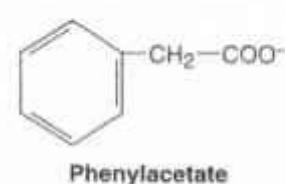
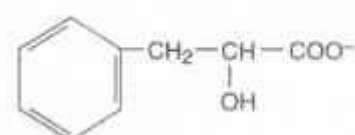
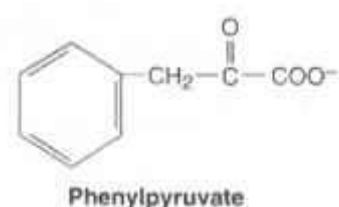
شکل ۱۹-۳۷ فنیل آلانین هیدروکسیلاز تبدیل فنیل آلانین به تیروزین را کاتالیز می‌کند.



Tetrahydrobiopterin



Dihydrobiopterin



شکل ۱۹-۳۹ محصولات جزئی متابولیسم فنیل آلانین.

شکل ۱۹-۳۸ بیوپترین ۵،۶،۷،۸-تراهایدروبیوپترین کوفاکتور مورد نیاز هیدروکسیلاسیون است و به ۷،۸-دیهایدروبیوپترین اکسیده می‌شود. دیهایدروبیوپترین توسط دیهایدروبیوپترین ردوکتاز و NADH احیاء می‌شود.

فنیل کتونوری

کمبود اتوزومال مغلوب فنیل آلانین هیدروکسیلاز است. PKU درمان نشده تقریباً همیشه منجر به علائم عصبی شدید و IQ بسیار پایین می‌شود. کودکانی که از مادران مبتلا به PKU درمان شده متولد می‌شوند نیز این علائم را نشان می‌دهند.

رنگ روشن مشخص پوست و چشم ناشی از کاهش تولید رنگدانه به دلیل کمبود تیروزین می‌باشد. هیپوتیروزینمی ممکن است منجر به یک کاهش در سنتز کاتکول آمین شود. درمان متداول از طریق غذای ساختگی با فنیل آلانین کم، ولی حاوی تیروزین، برای حدود ۴ تا ۵ سال و به دنبال آن محدودیت پروتئین تا چندین سال دیگر یا تا آخر عمر، صورت می‌گیرد. آسپارتام که یک شیرین‌کننده مصنوعی است، معمولاً اجتناب می‌شود، هرچند نشان داده شده است که میزان فنیل آلانین را تنها به میزان کمی در خون افزایش می‌دهد. حدود ۳٪ نوزادان مقادیر بالای فنیل آلانین، هیدروکسیلاز طبیعی دارند، ولی دچار نقش در سنتز بیوتترین یا احیاء شکل اکسیده این کوآنزیم هستند.

فنیل کتونوری (PKU) (OMIM ۲۶۱۶۰۰) شایع‌ترین بیماری حاصل از کمبود یک آنزیم در متابولیسم اسیدهای آمینه است و مطالعات گسترده‌ای بر روی آن انجام شده است. نام این بیماری از دفع اسید فنیل پیروویک، یک فنیل کتون، در ادرار گرفته شده است. فنیل لاکتات (شکل ۳۹-۱۹)، شکل احیاء شده فنیل پیرووات، و فنیل استات نیز دفع می‌شوند. دفع فنیل-استات به ادرار یک بوی «موشی» می‌دهد. در ادرار افراد سالم، این سه متابولیت تنها به مقادیر کم وجود دارند. این بیماری از نوع اتوزومال مغلوب بوده و بیش از ۲۰۰ واریانت آلی آن شرح داده شده است. علائم عقب ماندگی ذهنی، احتمالاً به دلیل مهار پیرووات کربوکسیلاز در مغز توسط مقادیر زیاد اسید فنیل پیروویک، همراه با این بیماری را می‌توان با یک رژیم غذایی با فنیل آلانین کم پیشگیری نمود. رهیافت درمانی دیگری که مورد بررسی قرار گرفته است، افزودن آنزیم گیاهی فنیل آلانین آمونیا لیاز به رژیم غذایی است. این آنزیمی با پایداری غیرمعمول است که می‌تواند در مجرای گوارش فنیل آلانین غذایی را متابولیزه کند. در بسیاری از قسمت‌های جهان، دولت‌ها غربالگری روتین PKU را اجباری کرده‌اند. PKU کلاسیک یک

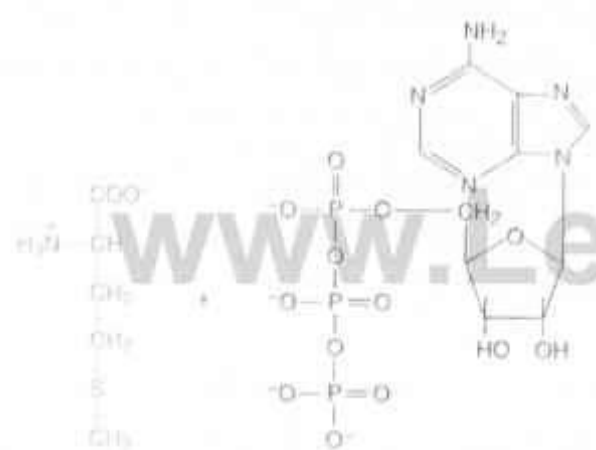
تیروزین: متابولیسم تیروزین با ترانس آمیناسیون آن توسط تیروزین آمینوترانسفراز آغاز می‌شود که همراه با تولید p -هیدروکسی فنیل پیرووات است (شکل ۴۰-۱۹). این آنزیم توسط گلوکوکورتیکوئیدها و تیروزین غذایی تحریک می‌شود (ارتباط بالینی ۸-۱۹). ادامه اکسیداسیون p -هیدروکسی فنیل پیرووات به هُموزنتیسات منتهی می‌شود (ارتباط بالینی ۹-۱۹). سپس حلقه آروماتیک توسط هُموزنتیسات اکسیداز حاوی آهن شکسته شده و تولید مالئیل-استواسات می‌گردد. ترکیب اخیر از شکل سیس به ترانس ایزومریزه شده تا فوماریل استواسات به دست آید؛ آنزیم کاتالیزه‌کننده مالئیل استواسات ایزومراز می‌باشد که به نظر می‌رسد برای فعالیت نیاز به گلوکوتایون دارد. فومارات در چرخه TCA برای تولید انرژی یا گلوکونئوز به مصرف می‌رسد. استواسات می‌تواند به صورت استیل کوآ برای سنتز لیپیدها یا تولید انرژی مصرف شود.

متیونین: متیونین یک اسید آمینه ضروری است و به همین دلیل سنتز خالص آن رخ نمی‌دهد؛ با این وجود همان‌طور که در ادامه مورد بحث قرار خواهد گرفت، می‌تواند در اثر بازیافت هموسیتستین تولید شود. هرچند، سیستمین با انتقال اتم سولفور مشتق از متیونین به گروه

۱- در متن اصلی کتاب، واکنش آخر متابولیسم تیروزین، یعنی تجزیه فوماریل استواسات به فومارات و استواسات توسط فوماریل استواسات هیدرولاز جا افتاده است؛ شکل ۴۰-۱۹ را ببینید. مترجم

هیدروکسیل سرین می‌تواند سنتز گردد. تا زمانی که منبع متیونین کافی است، سیستئین غیرضروری می‌باشد. مصرف اتم‌های مجزای متیونین و سیستئین یک مثال مهم برای این موضوع می‌باشد که سلول‌ها به چه طریقی مسیرهای خود را براساس نیازهای فوری به انرژی یا اهداف دیگر تنظیم می‌کنند.

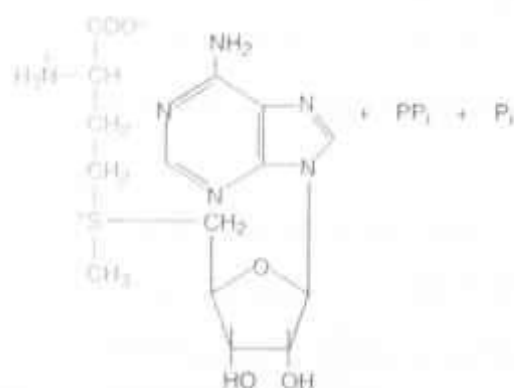
وقتی میزان زیادی متیونین وجود دارد، اتم‌های کربن آن می‌توانند برای تولید انرژی یا گلوکونوژنز مصرف شده و سولفور آن به صورت گروه سولفیدریل سیستئین باقی بماند. شکل ۴۱-۱۹ اولین مرحله در متابولیسم متیونین را نشان می‌دهد که توسط متیونین آدنوزیل-ترانسفراز کاتالیز می‌گردد. تمامی فسفات‌های ATP برداشت شده تا محصول S-آدنوزیل-متیونین (با مخفف AdoMet یا SAM) تولید شود. این یون سولفونیوم شدیداً واکنشگر بوده و این متیل یک گروه ترک‌کننده خوب است. AdoMet به عنوان یک دهنده گروه متیل در ادامه مورد بحث قرار خواهد گرفت. بعد از اینکه متیل ترانسفراز گروه متیل را برداشت،



Methionine

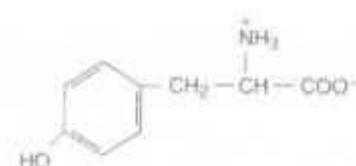
ATP

methionine adenosyltransferase

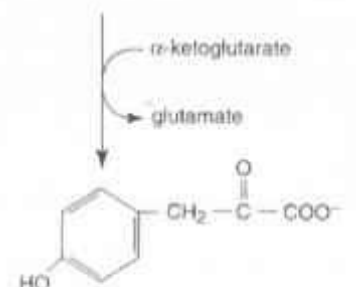


S-adenosylmethionine (AdoMet)

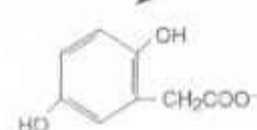
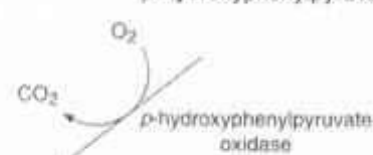
شکل ۴۱-۱۹ سنتز S-آدنوزیل متیونین.



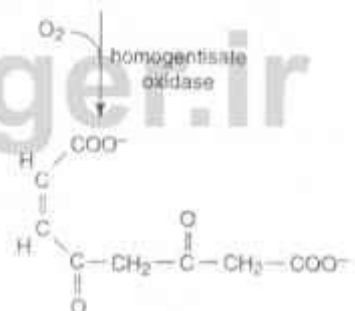
Tyrosine



p-Hydroxyphenylpyruvate

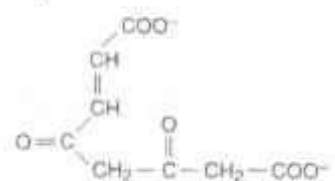


Homogentisate



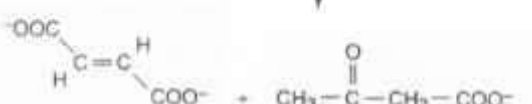
Maloylacetate

maloylacetate isomerase



Fumarylacetate

fumarylacetate hydrolase



Fumarate

Acetoacetate

شکل ۴۰-۱۹ تجزیه تیروزین.



تیروزینمی‌ها

تیروزینمی نوع I

تیروزینمی نوع I (OMIM ۲۷۶۷۰۰) حاصل نقصی در فوماریل استواساز (فوماریل استواسات هیدرولاز [FAH] نیز نامیده می‌شود) است. به دلیل آسیب‌های شدید کبدی و کلیوی همراه با این بیماری، به آن تیروزینمی هیپاتورنال (کبدی-کلیوی) نیز گفته می‌شود. متابولیت‌های غیرطبیعی که در این کمبود تولید می‌شوند، شامل سوکسینیل استن (SA) و سوکسینیل استواسن با اسیدهای آمینه، اساساً لیزین، تولید باز شیف می‌کنند. آسیب کروموزومی حاصل به ترمیم نیز مقاوم است، زیرا به نظر می‌رسد که SA سبب مهار DNA لیگاز I می‌شود. خطر بالای کارسینوم کبدی و آسیب کروموزومی وجود دارد. یکی از علائم شایع تیروزینمی نوع I، پورفیری حاد کبدی است. این حالت ناشی از مهار پورفوبیلینوژن سنتتاز توسط SA است که با دفع اسید δ-آمینولوولینیک مشخص می‌شود. این بیماری اغلب منجر به نیاز به پیوند کبد می‌گردد، ولی نشان داده شده است ۲- (۲-نیترو-۴-تری‌فلورو متیل بنزویل) -۳،۱-سیکلو هگزان دیون (NTBC)، یک مهار کننده قوی ۴-هیدروکسی فنیل پیرووات دی‌اکسیژناز، علائم تیروزینمی نوع I را با کاهش تولید مالئیل استواسات و فوماریل استواسات کاهش می‌دهد.

تیروزینمی نوع II

تیروزینمی نوع II (OMIM ۲۷۶۶۰۰) حاصل عدم وجود یا کمبود تیروزین آمینوترانسفراز می‌باشد که منجر به تجمع و دفع تیروزین و متابولیت‌های آن می‌شود. این بیماری همچنین تحت عنوان تیروزینمی چشمی پوستی شناخته شده می‌باشد و منجر به ایجاد ضایعات چشمی و پوستی به همراه عقب ماندگی ذهنی می‌شود. ضایعات پوستی اولیه می‌توانند بخصوص بر روی کف پاها شدید باشد. این حالت اساساً با رژیم غذایی دارای فنیل آلانین و تیروزین کم درمان می‌شود. هر دو نوع تیروزینمی I و II اتوزومال مغلوب و نادر هستند.

تیروزینمی نوع III

تیروزینمی نوع III (OMIM ۲۷۶۷۱۰) حاصل یک کمبود در بیماری ارثی مغلوبی می‌باشد که به دلیل جهش در ۴-هیدروکسی فنیل پیرووات دهیدروژناز (HPD) رخ می‌دهد. نتیجه افزایش بسیار زیاد غلظت متابولیت‌های تیروزین در ادرار می‌باشد. بیماران عقب ماندگی خفیف ولی بدون آسیب کبدی را دارند.

1. 2-(2-Nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione



آلکاپتونوری (OMIM ۲۰۳۵۰۰)

اولین «خطای ذاتی متابولیسم» که مورد شناسایی قرار گرفت، آلکاپتونوری بود. مبتلایان به کمبود هموزنتیسات ۲،۱-دی اکسیژناز (HGD)، تقریباً تمامی تیروزین خورده شده را به صورت اسید هموزنتیسیک بیرنگ در ادرار دفع می‌کنند. اسید هموزنتیسیک به کینون مربوطه اتواکسیده شده که پلیمریزه شده و یک رنگ شدید تیره را به وجود می‌آورد. در ابتدای زندگی، نیرگی ادرار تنها رخداد این بیماری است. هموزنتیسات موجود در مایعات بدن به آهستگی به رنگدانه‌هایی اکسیده می‌شود که در استخوان‌ها، بافت همبند و محل‌های دیگر رسوب کرده و به دلیل رنگ گل‌آخری^۱ رسوب، به این حالت آکرونوزیس^۲ گفته می‌شود. معتقدند این رسوب با آرتریت همراه، به خصوص در نخاع، مرتبط است. نیتی سینون^۳ که علف‌کش تری-کتونی مهارکننده ۴-هیدروکسی فنیل پیرووات دی‌اکسیژناز است، برای

درمان آلکاپتونوری مورد تأیید قرار گرفته است. مهار کننده دیگر این آنزیم، یعنی ۲- (۲-نیترو-۴-تری‌فلورو متیل بنزویل) -۳،۱-سیکلو هگزان دیون (NTBC)، نیز برای درمان مورد استفاده قرار گرفته است. تداخل غذایی توصیه می‌شود. مطالعه آلکاپتونوری توسط آرچی بالد گروود^۵ که برای اولین بار اساس ژنتیک اتوزومال مغلوب آن را نشان داد، شامل تشریح یک سابقه غیرمعمول از بیماری بود که به دلیل درمان این وضعیت که اغلب یک بیماری خوش خیم است، دچار رنج ناشی از این اقدام پزشکی نامناسب شده بود.

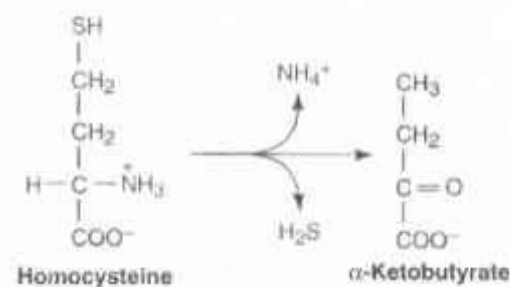
1. Ochre 2. Ochronosis 3. Nitisinone
4. 2-(2-Nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione
5. Archibald Garrod

هموسیستئینمی و هموسیستئینوری

سبب تجمع و آندوسیتوز آنها توسط ماکروفاژها می‌شود. این رسوب‌های لیپیدی تولید آتروم می‌کنند. هموسیستئین می‌تواند اثرات دیگری، شامل اکسیداسیون لیپیدی و تجمع پلاک‌ها، داشته باشد که به نوبه خود منجر به فیبروز و کلسیفیکاسیون پلاک‌های آترواسکلروتیک می‌شوند. Hcy همچنین می‌تواند سبب اختلال در مکانیسم‌های طبیعی انعقاد خون شود که خطر تشکیل لخته و سکتة قلبی را افزایش می‌دهد. هموسیستئین ممکن است با گروه‌های لیزیل آلدئیدی موجود بر روی کلاژن تعامل نموده و آنها را مسدود کند و به فیبریلین-۱ اتصال یافته و تولید علائم مارفان-مانند کند. این تغییر سبب افزایش سنتز DNA در سلول‌های عضله صاف عروقی و در سلول‌های آندوتلیال می‌شود که سیکلین‌هایی را القاء می‌کند که تکثیر سلول‌های ساکن را افزایش می‌دهد. مشخص شده است که حدود یک چهارم بیماران مبتلا به آترواسکلروز که هیچ فاکتور خطر دیگری (نظیر استعمال دخانیات یا مصرف داروی ضدبارداری خوراکی) را ندارند، دچار کمبود فعالیت سیستاتینین سنتاز هستند. تلاش‌های درمانی شامل محدودیت خوردن متیونین و خوردن بتائین (یا پیش‌ساز آن، کولین) می‌باشند. در برخی موارد، با تجویز پیریدوکسین (ویتامین B₆) بهبود قابل توجهی حاصل شده است که نشان می‌دهد کمبود ممکن است با بیش از یک نوع جهش ژنی حاصل شود؛ برخی جهش‌ها ممکن است بر روی K_m مربوط به پیریدوکسال فسفات اثر داشته باشند و بقیه ممکن است K_m مربوط به سایر سوبستراها، V_{max} یا میزان آنزیم را تغییر دهند.

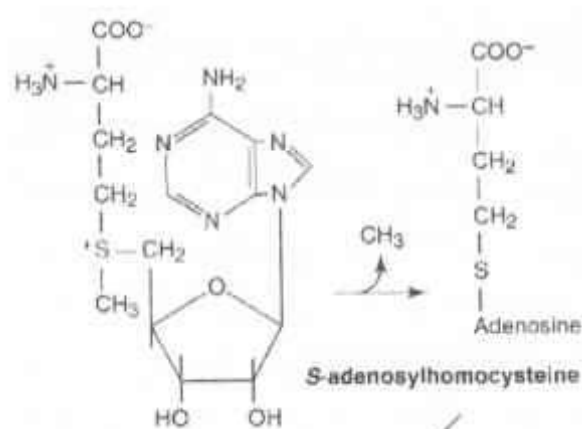
کمبود سیستاتینین سنتاز یا کمبود پیریدوکسال فسفات منجر به هموسیستئینوری (OMIM ۲۳۶۲۰۰) می‌شود. هموسیستئین (Hcy) تجمع یافته و متیلاسیون آن سبب افزایش میزان متیونین (Met) می‌شود. محصولات جزئی زیادی از Hcy و Met تولید و دفع می‌شوند. سایر علل افزایش هموسیستئین در پلاسما (هموسیستئینمی) شامل کمبود فولات و ویتامین B₁₂ می‌باشند. این کمبودهای ویتامینی مانع بازیافت متیونین با متیلاسیون مجدد هموسیستئین می‌شوند. هموسیستئینمی (OMIM ۶۰۳۱۷۴) ممکن است منجر به جابه‌جایی عدسی چشم در ابتدای زندگی شده و اغلب سایر ناهنجاری‌های چشمی نیز وجود دارند. طی دوران کودکی احتمال ایجاد پوکی استخوان وجود دارد و میزان بالای هموسیستئین یک فاکتور خطر برای شکستگی‌های مربوط به پوکی استخوان در افراد مسن می‌باشد. عقب ماندگی ذهنی اغلب اولین نشانه میزان بالای هموسیستئین می‌باشد و این با بیماری آلزایمر در سنین بالا مرتبط است. هیچ مکانیسم مطمینی برای تشریح ارتباط بین تجمع هموسیستئین و ایجاد برخی تغییرات پاتولوژیکی مشخص نشده است. هرچند مطرح شده است که وجود آترواسکلروز ناشی از آسیب عروق خونی می‌باشد. هموسیستئین به سلول‌های پوشاننده شریانچه‌ها آسیب رسانده و سبب تحریک رشد سلول‌های عضله صاف می‌شود. هموسیستئین اضافی می‌تواند از هموسیستئین تیولاکتون تولید شود که یک ترکیب واسطه بسیار واکنشگر است که گروه‌های آمینوی آزاد لیپوپروتئین‌های با وزن مخصوص پایین (LDL) را تیوله نموده و

S-آدنوزیل هموسیستئین حاصل تجزیه شده تا تولید هموسیستئین گردد (شکل ۴۲-۱۹). توجه داشته باشید که هموسیستئین یک کربن بیشتر از سیستئین دارد (ارتباط بالینی ۱۰-۱۹). با وجود اینکه مقصد این کربن‌ها متابولیسم حدواسط است، اتم سولفور با انتقال به سرین در جهت تولید سیستئین حفظ می‌شود. برای این واکنش نیاز به سیستاتینین سنتاز و سیستاتیناز وابسته به پیریدوکسال فسفات می‌باشد. از آنجایی که پیوند تشکیل شده در سیستاتینین در سمت اتم سولفور بوده و پیوندی که شکسته می‌شود در سمت دیگر قرار دارد، نتیجه ترانس سولفوراسیون^۱ می‌باشد. هموسیستئین همچنین می‌تواند مستقیماً تولید α -کتوتیرات و آمونیاک کند (شکل ۴۳-۱۹). α -کتوتیرات توسط یک کمپلکس چندآنزیمی مشابه کمپلکس پیرووات دهیدروژناز دکربوکسیله شده تا تولید پروپیونیل کوآ کند که بعداً به سوکسینیل کوآ تبدیل می‌گردد.

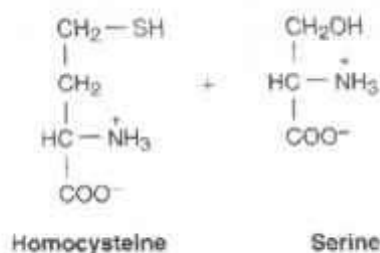


شکل ۴۳-۱۹ هموسیستئین دسولفیدراز.

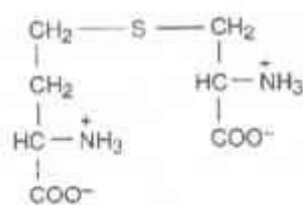
1. Transsulfuration



S-adenosylmethionine (AdoMet)

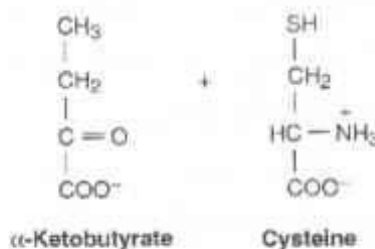


cystathionine synthase



Cystathionine

cystathionase

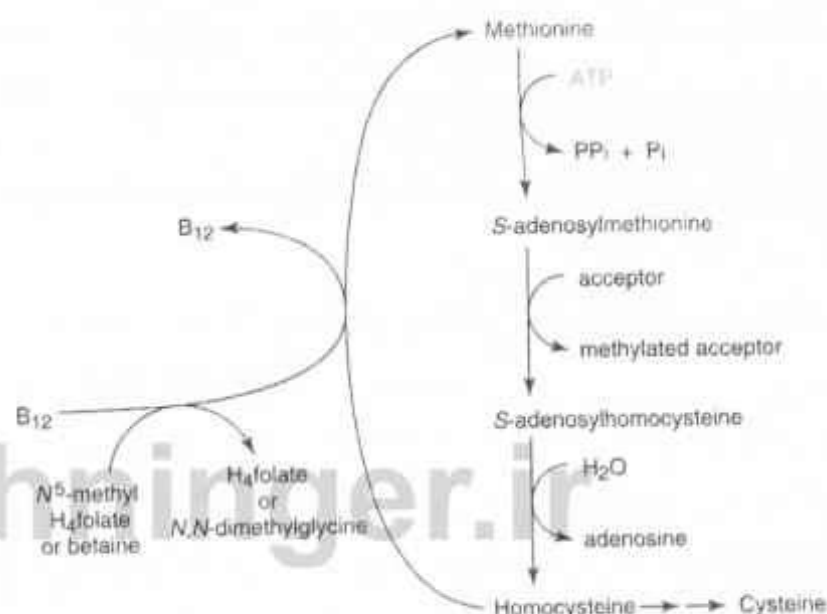


α-Ketobutyrate

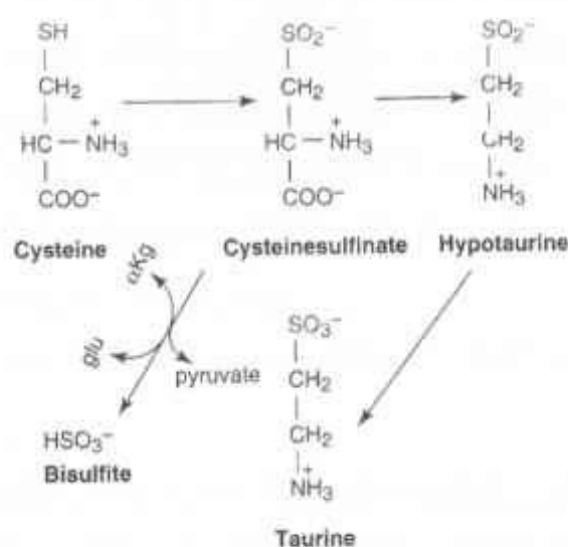
Cysteine

شکل ۱۹-۴۲ سنتز سیستئین از S-آدنوزیل متیونین.

وقتی سلول‌ها نیاز به ستر مجدد متیونین دارند (شکل ۱۹-۴۴)، هموسیستئین متیل-ترانسفراز انتقال را کاتالیز می‌کند. این یکی از دو آنزیم شناخته شده‌ای است که نیاز به B_{12} به عنوان کوفاکتور دارد (ص ۱۴۳۸). گروه متیل از N^5 -متیل تتراهیدروفولات حاصل می‌شود. این تنها واکنش شناخته شده‌ای است که از این شکل خاص تتراهیدروفولات به عنوان دهنده متیل استفاده می‌کند. در یک مسیر بازیافت جزئی از یک گروه متیل مربوط به بتائین، به جای N^5 -متیل تتراهیدروفولات، استفاده می‌شود. سیستئین: سیستئین سولفینات متابولیت اصلی سیستئین است (شکل ۱۹-۴۵). این ترکیب



شکل ۱۹-۴۴ سنتز مجدد متیونین. گروه متیل از طریق یک واکنش وابسته به کوبالامین، از فولات به متیونین می‌رود.



شکل ۱۹-۴۵ متابولیسم سیستئین.



ارتباط بالینی ۱۱-۱۹

بیماری‌های مربوط به سیستین

سیستینوری (OMIM ۲۲۰۱۰۰) که یکی از شایع‌ترین ناهنجاری‌های ژنتیکی و با یک میزان شیوع ۱ در ۷۰۰۰ است، نقصی در انتقال سیستین و اسیدهای آمینه یازی (لیزین، آرژینین و اورنیتین) می‌باشد که منجر به افزایش دفع کلیوی آنها می‌شود. ترکیبات سولفیدریل خارج سلولی سرعاً به دی سولفیدها اکسیده می‌شوند. حلالیت پایین سیستین منجر به ایجاد کریستال و تولید سنگ‌های کلیوی می‌شود که یکی از خصوصیات جدی این بیماری است. درمان محدود به برداشت سنگ‌ها و جلوگیری از رسوب با نوشیدن مقادیر زیاد آب یا قلیایی نمودن ادرار برای افزایش حلالیت سیستین یا تولید مشتقات محلول از طریق کونژوگاسیون با داروها می‌باشد. در

صورتی که این درمان‌ها کار نکنند، از پنی سیلامین استفاده می‌شود. حالت جدی‌تر، سیستینوز (OMIM ۲۱۹۸۰۰) می‌باشد که در آن سیستین در داخل لیروزوم‌ها تجمع می‌یابد. سیستین تجمع‌یافته تولید کریستال‌هایی در بسیاری از سلول‌ها می‌کند که همراه با اختلال در عملکرد کلیه است و معمولاً منجر به نارسایی کلیوی ظرف ۱۰ سال می‌شوند. معتقدند این نقص در انتقال‌دهنده سیستین غشاء‌های لیروزومی است. سیستینوز با سیستم‌های درمانی می‌شود و در موارد جدی، درمان پیوند کلیه می‌باشد.

1. Cysteamine

به سولفیت و پیرووات، و یا به هیپوتورین و تورین (متابولیت‌های ثانویه، ص ۱۰۳۵) تبدیل می‌شود (ارتباط بالینی ۱۱-۱۹).

تریپتوفان: متابولیسم تریپتوفان نقاط شاخه متعددی دارد. مسیر اکسیداتیو اصلی متابولیسم تریپتوفان در انسان (شکل ۴۶-۱۹) با اکسیداسیون N -فورمیل کینورنین توسط آنزیم حاوی هم تریپتوفان دی اکسیژناز آغاز می‌شود. تریپتوفان دی اکسیژناز در کبد توسط گلوکوکورتیکوئیدها و گلوکاگون القاء می‌شود. بافت‌های دیگر آنزیم مشابهی تحت عنوان اندول آمین دی اکسیژناز^۱ دارند که از نظر سوبسترا کمتر اختصاصی می‌باشد. سپس فورمامیداز فورمیل کینورنین را به فورمات و کینورنین هیدرولیز می‌کند. در این نقطه، انشعابات مسیر شروع می‌شود. مسیر غالب منتهی به ۳-هیدروکسی کینورنین، اسید ۳-هیدروکسی آنترانیلیک و آلانین، آمینو-کربوکسی موکونیک سمی آلدئید و با دکربوکسیلاسیون به آمینوموکونیک سمی آلدئید می‌شود. این ترکیب می‌تواند چندین مرحله دیگر، متابولیسم را ادامه داده تا تولید گلو تاریل کوآ (ارتباط بالینی ۱۲-۱۹) و نهایتاً استواستیل کوآ کند و یا به طور غیرآنزیمی به اسید پیکونیلیک حلقوی گردد که از طریق ادرار دفع می‌شود.

تریپتوفان در «چرت شکرگذاری»^۲ بعد از غذا نقش داشته است (یک نگاه دقیق‌تر ۱۹-۵).

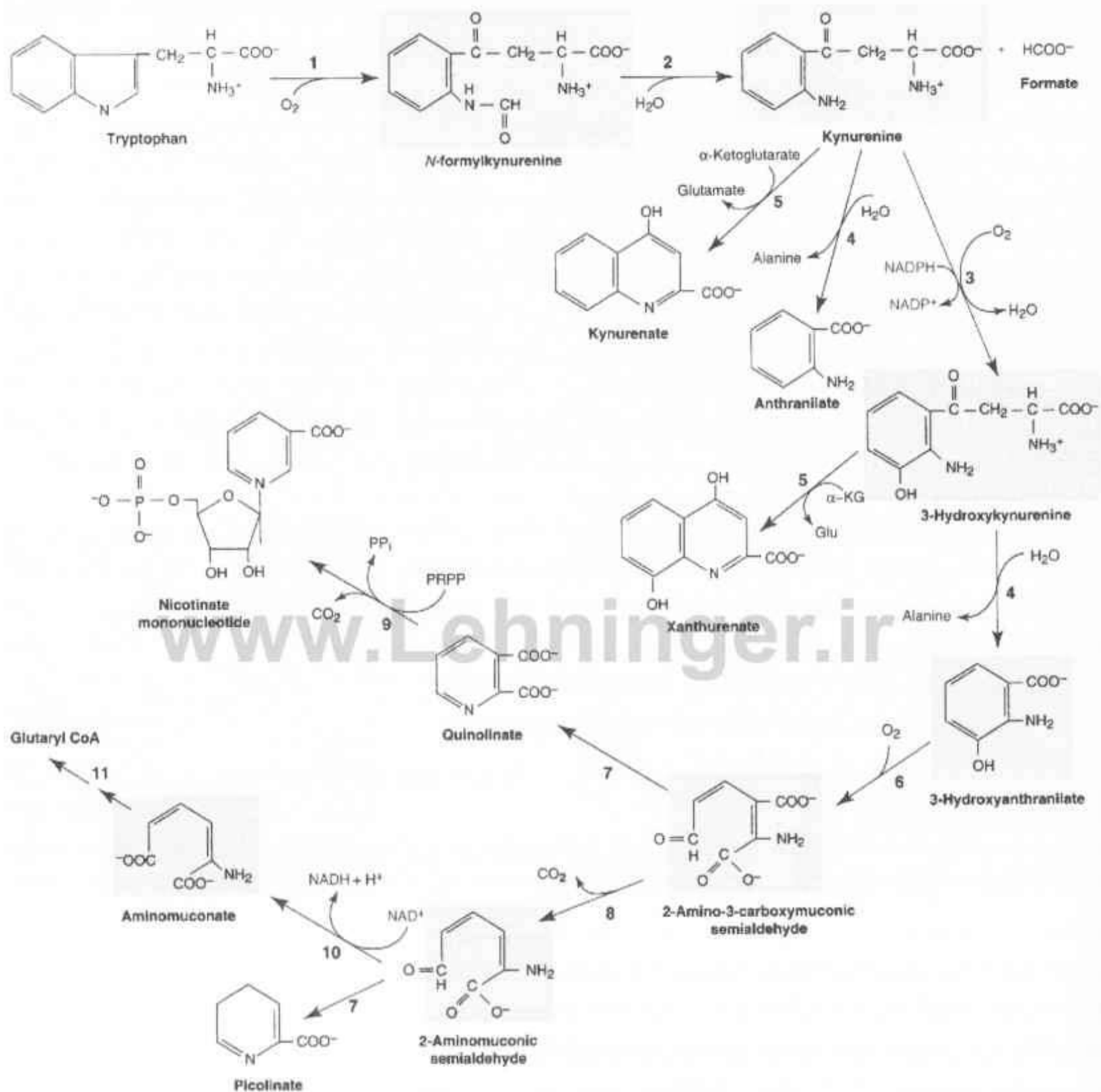
بسیاری از آنزیم‌های این مسیر بلند، وابسته به پیریدوکسال فسفات هستند. یکی از اینها کینورنیناز می‌باشد. این آنزیم نسبت به کمبود ویتامین B_6 بسیار حساس است که منجر به افزایش کینورنین و دفع گزائتورنات می‌شود که یک رنگ زرد مایل به سبز در ادرار ایجاد می‌کند. این یکی از علائم تشخیصی کمبود B_6 است.

تریپتوفان، کربوهیدرات‌ها و خواب

در هنگامی که سایر اسیدهای آمینه با تریپتوفان برای عبور از سد خونی-مغزی رقابت می‌کنند، دسترسی به این اسید آمینه کاهش می‌یابد. افزایش مقادیر پلاسمایی سایر اسیدهای آمینه، بعد از خوردن یک غذای غنی از پروتئین، باعث کاهش انتقال تریپتوفان و القاء بیداری می‌شود. اثر کربوهیدرات‌ها در القاء خواب ناشی از کاهش مقادیر پلاسمایی اسیدهای آمینه است، زیرا کربوهیدرات‌ها سبب آزادسازی انسولین می‌شوند و انسولین برداشت اسیدهای آمینه از پلاسما و انتقال به داخل عضله را تحریک می‌کند. این موضوع سبب کاهش رقابت و افزایش میزان ورود تریپتوفان به داخل مغز می‌شود.

1. Indolamine dioxygenase

2. Thanksgiving nap



شکل ۴۶-۱۹ متابولیسم تریپتوفان. مسیر اصلی در کادرهای سایه دار نشان داده شده‌اند. آنزیم‌هایی که با عدد مشخص شده‌اند عبارتند از (۱) تریپتوفان اکسیژناز، (۲) کینورنیزین فورمامیداز، (۳) کینورنیزین هیدروکسیلاز، (۴) کینورنیزیناز، (۵) آمینوترانسفراز، (۶) ۳-هیدروکسی آنترانیلات اکسیداز، (۷) واکنش غیرآنزیمی خودبه‌خودی، (۸) پیکولینات کربوکسیلاز، (۹) کینولینات فسفوریبوزیل ترانسفراز، (۱۰) آلدئید دهیدروژناز، و (۱۱) مجموع پیچیده‌ای از واکنش‌ها.

بیماری‌های مربوط به متابولیسم اسید گلوتاریک

اسیدوری گلوتاریک (OMIM ۲۳۱۶۷۰)

گلوتاریل کوآ از متابولیسم تربیتوفان و لیزین تولید شده و توسط آنزیم میتوکندریایی گلوتاریل کوآ دهیدروژناز به گلوتاکونیل کوآ متابولیزه می‌شود. زودرس‌ترین علامت کمبود این آنزیم، ماکروسفالی میکروآنسفالیک^۱ در زمان تولد همراه با هماتوم زیرعنکبوتیه و خونریزی حاد شبکه می‌باشد. این حالت ممکن است با افزایش مصرف لیزین که سبب بدتر شدن اسیدوری می‌شود، و کاهش مصرف پروتئین که میزان دفع اسید گلوتاریک را کم می‌کند، تشخیص داده شود. دژنراسیون بافتی و توقف رفتاری^۲ بعد از ۲ سالگی رخ داده و اغلب با عفونت شروع می‌شود. اسید گلوتاریک سبب تعدیل انتقال عصبی گلوتاماترژیک و گابازژیک شده و این موضوع ممکن است مکانیسم آسیب عصبی را توجیه کند. غربالگری نوزدادن با آزمون آنزیمی اطفال بدون علامت می‌تواند این کمبود را شناسایی کند و پایش و درمان دقیق با رژیم غذایی حاوی مقدار کم لیزین / تربیتوفان همراه با مکمل کارنی‌تین در هنگام حملات، می‌تواند از دو سوم موارد دیس‌تونی (حرکات دیسکیتیک ناشی از اختلال تونوسسته عضله) و دیس‌کینزی (اختلال یا نقص در انجام حرکات ارادی مثلاً به صورت تیک یا اسپاسم) پیشگیری کند. معتقدند برخی موارد فلج مغزی بعد از التهاب مغز^۳ ممکن است حاصل کمبود گلوتازیل - کوآ دهیدروژناز باشد.

کمبود آسیل - کوآ دهیدروژناز متعدد (MADD) (گلوتاریک اسیدوری II)

(OMIM ۲۳۱۶۸۰)

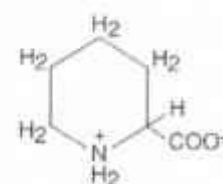
اسیدهای مختلف زیادی به دلیل این کمبودهای فلاووپروتئینی ترشح

می‌شوند. اینها شامل اسیدهای گلوتاریک، ایزوالرئیک و بوتیریک هستند. جهش‌هایی در دو مورد از زیرواحدهای مربوط به فلاووپروتئین شرکت‌کننده در انتقال الکترون و در فلاووپروتئین دهیدروژناز یافت شده است. هر کدام از این جهش‌ها می‌توانند مسئول علائمی باشند که در این بیماری دیده می‌شوند. این جهش‌ها بر روی تجزیه اسیدهای چرب، متابولیسم اسیدهای آمینه شاخه‌دار و لیزین، و تجزیه کولین و همچنین متابولیسم اسید گلوتاریک تأثیر می‌گذارند. علائمی که شامل هیپوگلیسمی می‌باشند، در ابتدای کودکی ظاهر شده و مشابه انواع مسمومیت حاصل از خوردن میوه ackee نرسیده حاوی ماده‌ای به نام هیپوگلیسین می‌باشد که بسیاری از آسیل - کوآ دهیدروژنازها را مهار می‌کند.

کمبود گلوتاریل - کوآ اکسیداز (گلوتاریک اسیدی III) (OMIM ۲۳۱۶۹۰) دفع زیادی اسید گلوتاریک در ادرار معمولاً نشانه یکی از دو بیماری است که قبلاً به آنها اشاره شد. هرچند، برخی موارد مشاهده شده‌اند که در آنها این دو بیماری به عنوان علت ایجادکننده رد شده‌اند. در این موارد، تجویز لیزین یا اسید پیپکولیک سبب افزایش دفع اسید گلوتاریک می‌شود که منجر به کشف یک کمبود گلوتاریل - کوآ اکسیداز پراکسی‌زومی شد. اغلب علائم آشکاری در ارتباط با این بیماری وجود ندارد.

1. Microencephalic Macrocephaly
2. Behavioral arrest
3. Postencephalitic cerebral palsy

لیزین: لیزین همانند لوسین کاملاً کتوژنیک است. اسکلت کربنی لیزین به شکل استواسیتیل کوآ وارد متابولیسم حد واسط می‌شود. لیزین یک گروه ϵ - و یک گروه α - آمینو دارد. گروه ϵ - آمینو توسط یک آنزیم دوکاره با تولید ترکیب واسطی به نام ساخاروپین به α - کتوگلوتارات انتقال داده می‌شود (ارتباط بالینی ۱۳-۱۹ و شکل ۴۷-۱۹). نتیجه تولید گلوتامات و یک ترکیب سمی آلدئید می‌باشد. در ادامه این سمی آلدئید به اسید آمینه دی‌کربوکسیلیک تبدیل می‌شود. ترانس آمیناسیون گروه α - آمینو به شکل وابسته به پیریدوکسال فسفات انجام می‌شود. واکنش‌های بعدی منتهی به تولید گلوتاریل کوآ می‌گردند که به نوبه خود به استواسیتیل کوآ متابولیزه می‌شود. یک مسیر جزئی به تولید پیپکولات منتهی می‌گردد (شکل ۴۸-۱۹؛ یک نگاه دقیق‌تر ۶-۱۹).



Pipecolate

شکل ۴۸-۱۹ پیپکولات، یک محصول جزئی متابولیسم لیزین.



هیپرلیزینی و عدم تحمل پروتئینی لیزینوریک

کمبود آنزیم α -آمینوآدیپیک سمی آلدئید سنتاز در تعداد کمی از بیمارانی مشاهده می‌گردد که لیزین و مقادیر کمتر ساخاروپین را دفع می‌کنند. نتیجه کشف این موضوع بود که این آنزیم هر دو فعالیت لیزین- α -کتوگلوکوتارات ردوکتاز و ساخاروپین دهیدروژنازی را دارد. در ساخاروپینمی مقدار از فعالیت ردوکتازی حفظ شده می‌باشد. هیپرلیزینی (OMIM ۲۳۸۷۰۰) می‌تواند منجر به لیگمان‌ها و عضلات شل، تشنج و کم‌خونی شود. لیزین یک مهارکننده آرژیناز است و هیپرآمونمی نیز ممکن است رخ دهد. عدم تحمل خانوادگی پروتئینی لیزینوریک (OMIM ۲۲۲۷۰۰)، حالت جدی‌تری است که به دلیل نارسایی در انتقال اسیدهای آمینه دی‌بازیک در عرض غشاء مخاط روده و اپی‌تلیوم توبولی کلیه به وجود می‌آید. میزان پلاسمایی

لیزین، آرژنین و اورنی‌تین به یک سوم تا یک دوم حالت طبیعی کاهش می‌یابد. بیمارانی ممکن است در زمان طفولیت تشخیص داده نشوند، ولی علائم گوارشی و هیپرآمونمی بعد از تغییر به سمت یک رژیم غذایی حاوی گوشت به وجود می‌آید. دفع سیترولین افزایش می‌یابد. معتقدند این افزایش به دلیل کمبود اورنی‌تین و آرژنین، ترکیبات واسطه چرخه اوره، در کبد می‌باشد که ظرفیت چرخه را محدود می‌کند. بر همین اساس، مکمل خوراکی سیترولین مانع هیپرآمونمی می‌شود. خصوصیات دیگر شامل موی نازک، تحلیل عضلانی، و پوکی استخوان می‌باشند که ممکن است انعکاسی از سوءتغذیه ناشی از کمبود لیزین و آرژنین باشد.



لیزین و پیکولات

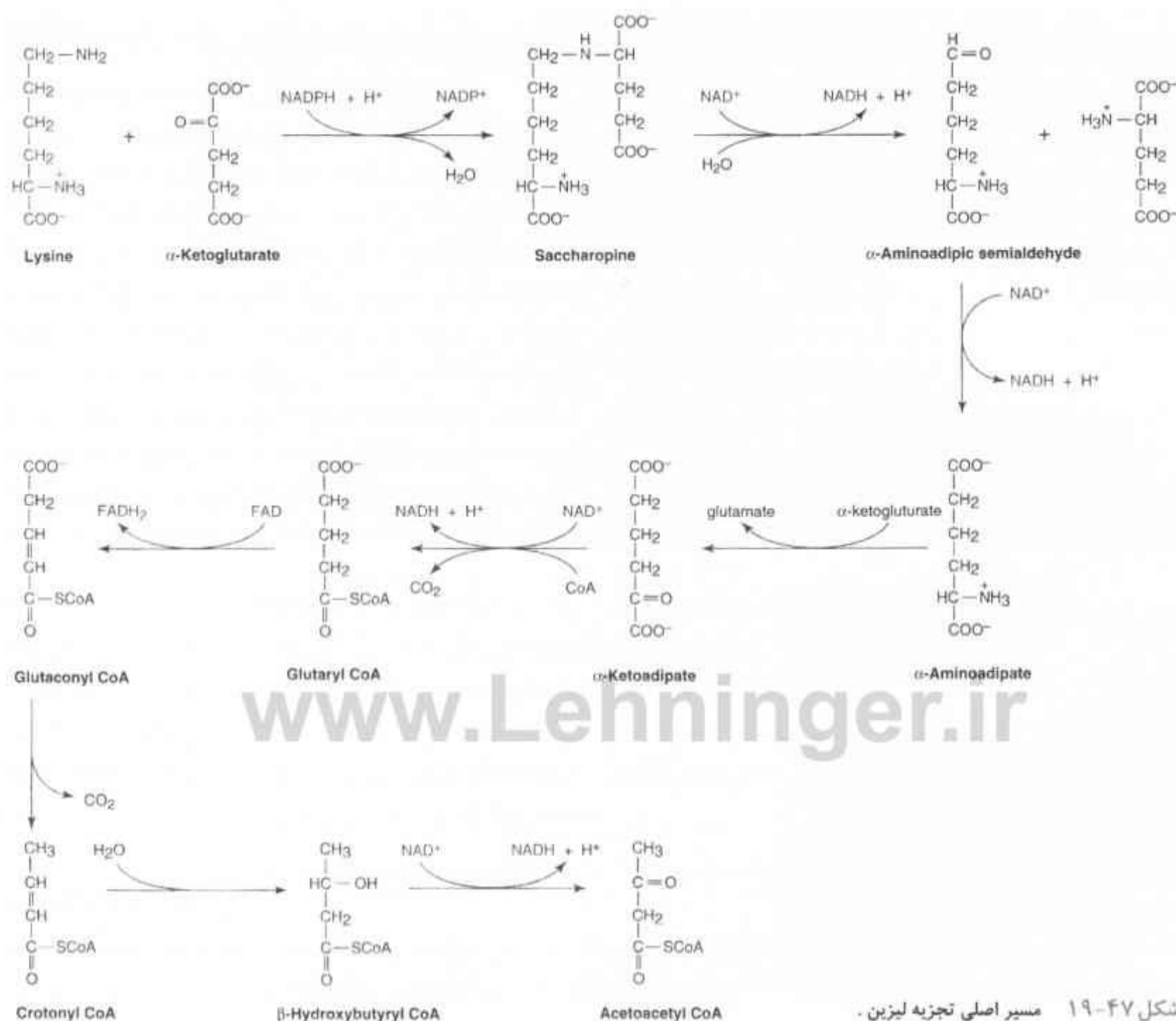
یک مسیر جزئی متابولیسم لیزین همراه با برداشت گروه α -آمینو و جریان از طریق ترکیب پیکولات حلقوی می‌باشد (شکل ۱۹-۴۸ را ببینید) که در سطح ترکیب واسطه سمی آلدئیدی به مسیر اصلی متصل می‌گردد. این مسیر حتی در موارد کمبود آنزیم‌ها در قسمت ابتدایی مسیر اصلی، جایگزین این مسیر نمی‌شود (شکل ۱۹-۴۷ را ببینید).

هیستیدین: هیستیداز یون آمونیم آزاد را از هیستیدین آزاد کرده و ترکیبی با یک پیوند دوگانه به نام اوروکانات را باقی می‌گذارد (شکل ۱۹-۴۹). با دو واکنش بعدی تولید فوریمینوگلوکوتامات (FIGLU) می‌شود. سپس گروه فوریمینو FIGLU به تتراهیدروفولات انتقال یافته تا محصول نهایی گلوکوتامات حاصل شود. وقتی میزان تتراهیدروفولات ناکافی است، این واکنش کاهش یافته و FIGLU از طریق ادرار دفع می‌شود. دفع ادراری FIGLU بعد از یک دوز خوراکی هیستیدین، نشانه تشخیصی کمبود فولات است (ارتباط بالینی ۱۴-۱۹).

اسیدهای آمینه شاخه‌دار

متابولیسم اسیدهای آمینه شاخه‌دار^۱ (BCAAs) والین، ایزولوسین و لوسین از این نظر غیرمعمول است که در عضلات شروع می‌شود. NADH و $FADH_2$ حاصل از متابولیسم این اسیدهای آمینه، آنها را به منابع فوق‌العاده انرژی تبدیل کرده است. فعالیت BCAA آمینوترانسفراز در عضلات بیشتر از کبد است. با وجود اینکه این اسیدهای آمینه تولید محصولات متفاوتی می‌کنند، ولی مراحل ابتدایی متابولیسم آنها مشترک است. BCAA آمینوترانسفراز سه ایزوزیم با توزیع بافتی متفاوت دارد. برخی از آنها در سیتوزول و برخی در میتوکندری وجود دارند (شکل ۱۹-۵۰). دو مورد از این ایزوزیم‌ها هر سه BCAA را متابولیزه می‌کنند و یکی برای لوسین اختصاصی است. گرسنگی سبب القاء BCAA آمینوترانسفرازهای عضلانی می‌شود. α -کتو اسیدهای شاخه‌دار حاصل به طریق اکسیداتیو توسط یک کمپلکس آنزیمی غشاء داخلی میتوکندری مشابه کمپلکس پیرووات دهیدروژناز دکربوکسیله شده و تولید NADH و CO_2 می‌کنند. هر سه این α -کتو اسیدهای شاخه‌دار توسط همین آنزیم اکسیده می‌شوند.

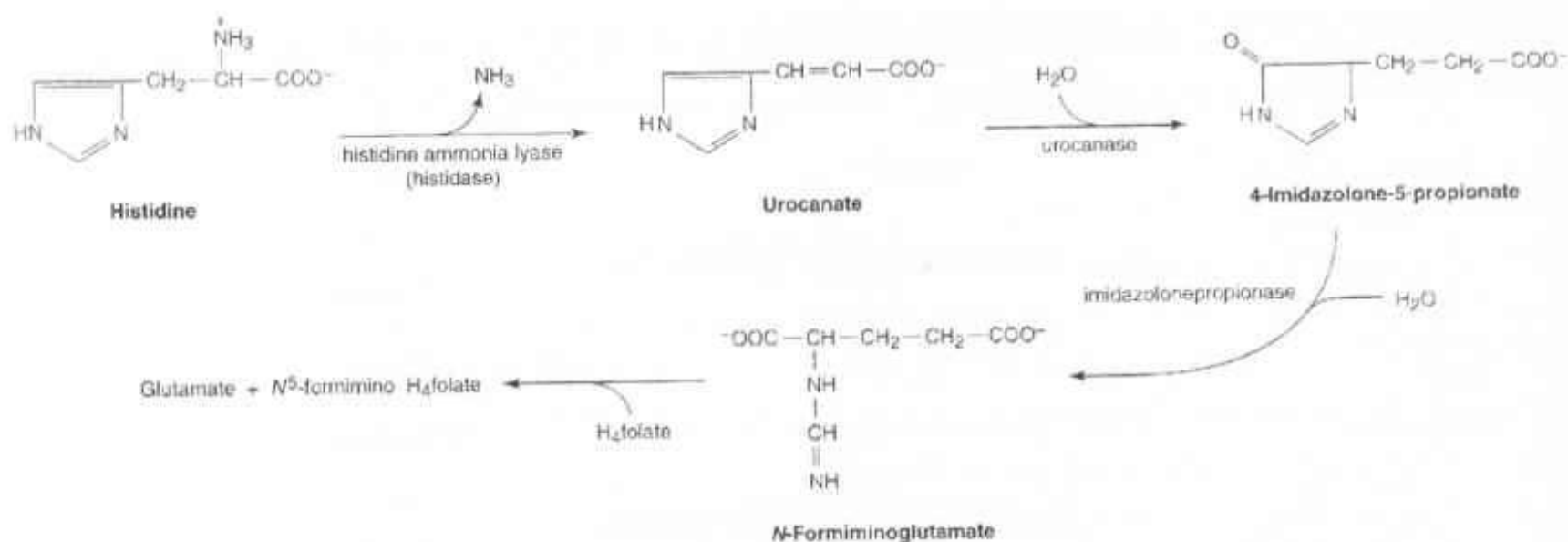
1. Branched-chain amino acids



شکل ۴۷-۱۹ مسیر اصلی تجزیه لیزین

شکل فعال‌تر در کبد طی حالت تغذیه شده و در عضله هنگام گرسنگی وجود دارد که انعکاسی از متابولیسم‌ها BCAA‌های غذایی توسط کبد و BCAA‌های عضلانی برای فراهم‌سازی انرژی در حالت ناشتا می‌باشد. ترکیبات کوآ حاصل یک کربن کمتر از اسیدهای آمینه مربوطه دارند و در مرحله بعد تحت تأثیر آنزیمی قرار می‌گیرند که شبیه اولین دهیدروژناز β -اکسیداسیون اسیدهای چرب است (ارتباط بالینی ۱۵-۱۹).

والین و ایزولوسین: این دو اسید آمینه مسیر اکسیداسیون مشترکی را با افزودن آب به پیوند دوگانه ادامه می‌دهند تا یک ترکیب واسطه هیدروکسیله تولید شود (شکل ۵۱-۱۹). گروه هیدروکسیل موجود بر روی مشتق ایزولوسینی توسط NAD⁺ اکسیده شده و به دنبال آن در اثر تیولیز تولید استیل کوآ و پروپیونیل کوآ می‌شود. مشتق والینی کوآ را از دست داده و سپس



شکل ۱۹-۴۹ تجزیه هیستیدین.

ارتباط بالینی ۱۹-۱۲

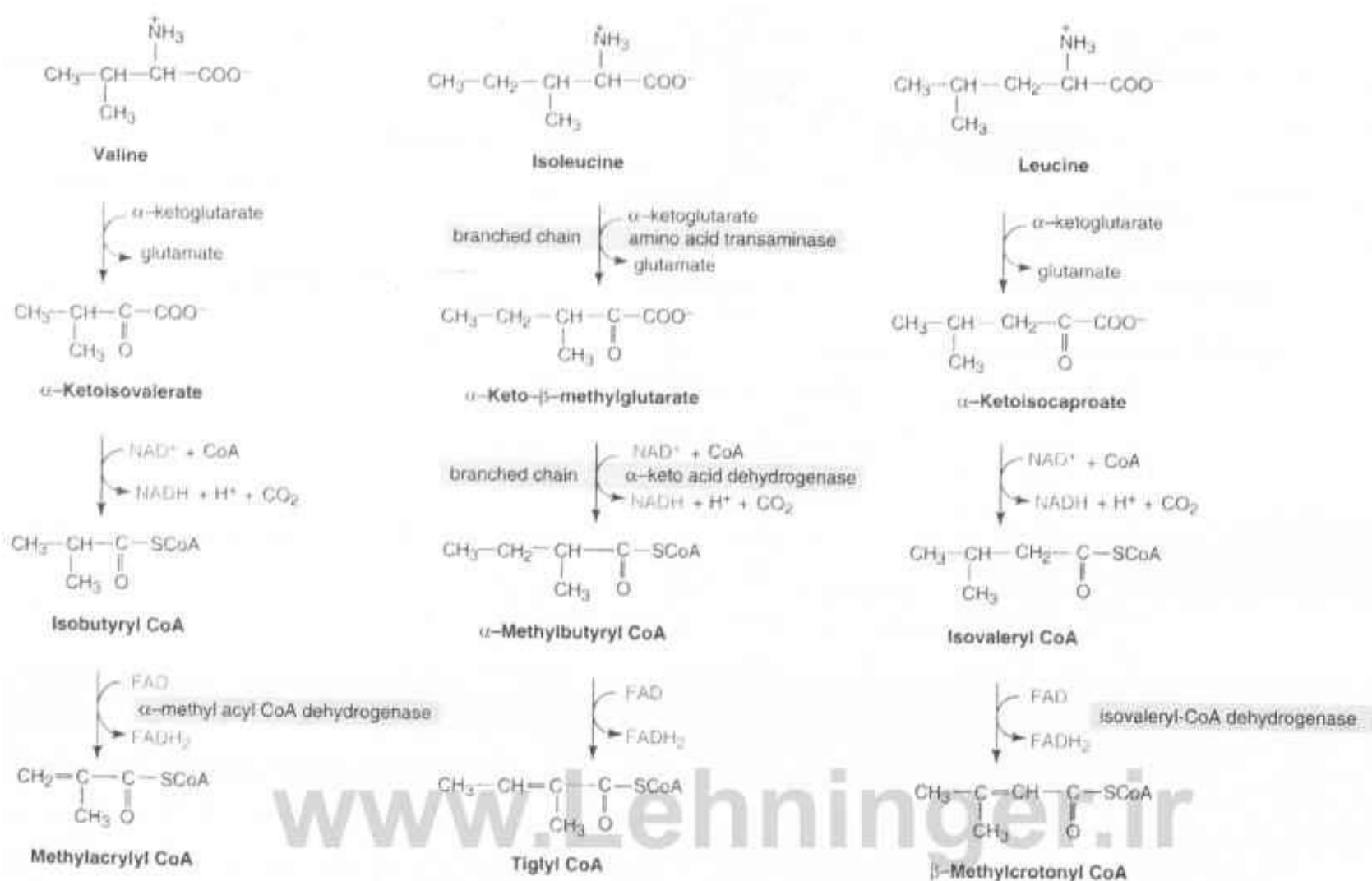
هیستیدینمی و کمبود فورمیمینوترانسفراز

هیستیدینمی (OMIM ۲۳۵۸۰۰) ناشی از کمبود هیستیدین آمونیا لیاژ (هیستیداز) می باشد. در یک آزمایش مناسب برای این آنزیم از پوست استفاده می شود که تولید اوروکانات به عنوان جزئی از عرق می کند؛ اوروکاناز و آنزیم های دیگر کاتابولیسم هیستیدین در کبد، در پوست وجود ندارند. کمبود هیستیدین را می توان با بیوپسی پوست مورد تأیید قرار داد. میزان بروز این بیماری حدود ۱ در ۱۰,۰۰۰ نوزاد غربال شده می باشد. اکثر موارد گزارش شده هیستیدینمی، نمو ذهنی طبیعی را نشان می دهند. محدودیت پلاسما می تشخیص داد.

هیستیدینمی (OMIM ۲۳۵۸۰۰) ناشی از کمبود هیستیدین آمونیا لیاژ (هیستیداز) می باشد. در یک آزمایش مناسب برای این آنزیم از پوست استفاده می شود که تولید اوروکانات به عنوان جزئی از عرق می کند؛ اوروکاناز و آنزیم های دیگر کاتابولیسم هیستیدین در کبد، در پوست وجود ندارند. کمبود هیستیدین را می توان با بیوپسی پوست مورد تأیید قرار داد. میزان بروز این بیماری حدود ۱ در ۱۰,۰۰۰ نوزاد غربال شده می باشد. اکثر موارد گزارش شده هیستیدینمی، نمو ذهنی طبیعی را نشان می دهند. محدودیت

توسط NAD^+ به متیل مالونات سمی آلدئید اکسیده می شود که خود به پروپیونیل کوآ تبدیل می گردد.

لوسین: در این نقطه، متابولیسم لوسین از دو BCAA دیگر جدا می شود. β -متیل کروتونیل کوآ کربوکسیله، سپس هیدروکسیله و نهایتاً به استواسات و استیل کوآ تجزیه می شود (شکل ۱۹-۵۲). یکی از ترکیبات واسطه β -هیدروکسی- β -متیل گلوئاریل کوآ می باشد که یک ترکیب واسطه در سنتز سیتوزولی استرول ها است (ص ۹۶۸). از آنجایی که تجزیه BCAA در میتوکندری رخ می دهد، این دو مخزن با یکدیگر مخلوط نمی شوند. لوسین همچنین یک مسیر جزئی دیگر دارد (نشان داده نشده است) که منجر به ترشح اسید ۳-هیدروکسی-والریک می شود و در صورت وجود نقص در مسیر تجزیه لوسین می تواند به مصرف برسد.



شکل ۵۰-۱۹ واکنش‌های مشترک در تجزیه اسیدهای آمینه شاخه‌دار.

پروپیونیل کوآ به سوکسینیل کوآ متابولیزه می‌شود

محصول انتهایی متابولیسم ایزولوسین، والین، ترئونین، متیونین، اسیدهای چرب با تعداد کربن فرد و تجزیه زنجیر جانبی کلسترول، پروپیونیل کوآ می‌باشد. اولین مرحله در تبدیل پروپیونیل کوآ به سوکسینیل کوآ توسط پروپیونیل کوآ کربوکسیلاز کاتالیز می‌شود که حاوی یک بیوتین با اتصال کووالان به گروه ۴-آمینوی یک ریشه لیزین بوده (شکل ۵۳-۱۹) و تولید D-متیل مالونیل کوآ می‌کند. یک راسماز این مخلوط را به D- و L-متیل مالونیل کوآ تبدیل می‌کند. متیل مالونیل موتاز که نیاز به ۵'-داکسی آدنوزیل کوبالامین (مشتقی از ویتامین B₁₂) دارد، ایزومر L را به سوکسینیل کوآ تبدیل می‌کند. این دومین آنزیم شناخته شده‌ای است که وابسته به ویتامین B₁₂ می‌باشد (ص ۱۴۳۸). این واکنش بسیار غیرمعمول است که یک متیل زنجیر جانبی را برداشته و آن را به صورت یک گروه متیلن در اسکلت ترکیب قرار می‌دهد (ارتباط بالینی ۱۶-۱۹).

بیماری ادرار شیره افرا و سایر بیماری‌های مربوط به مسیرهای تجزیه اسیدهای آمینه شاخه‌دار

ذهنی، کتواسیدوز و کاهش طول عمر را نشان می‌دهند. به نظر می‌رسد شدت بیماری با ماهیت پروتئین جهش‌یافته در ارتباط است. درمان غذایی برای کاهش کتواسیدمی شاخه‌دار در برخی موارد مؤثر است. کمبود آنزیم‌های درگیر در واکنش‌های آخر اسیدهای آمینه شاخه‌دار عبارتند از توقف اکسید-اسیون ایزوالرئیل کوآ همراه با تجمع ایزوالرات (که به ادرار بوی پای عرق کرده را می‌دهد: OMIM ۶۰۷۰۳۶)، کمبود β -متیل کروتونیل-کوآ کربوکسیلاز (که در آن ادرار بوی شبیه گربه دارد: OMIM ۶۰۹۰۱۰)، کمبود β -هیدروکسی β -متیل گلوټاریل-کوآ لیاز (OMIM ۲۴۶۴۵۰)، و کمبود β -کتوتیولاز که β -متیل استواستیل کوآ را تجزیه می‌کند (بدون اثر بر روی تجزیه استواستات: OMIM ۲۰۳۷۵۰). در حالت اخیر، نمو طبیعی است و به نظر می‌رسد علائم تنها مرتبط با حملات کتواسیدوز می‌باشند.

کمبود ۲-متیل-۳-هیدروکسی بوتیریل-کوآ دهیدروژناز منجر به دفع سوسترای مربوطه و گلیسیل گلیسین می‌شود. حدود یکسالگی اختلالات حرکتی و ذهنی به وجود آمده و بدون درمان غذایی، عقب‌ماندگی ذهنی شدید می‌باشد.

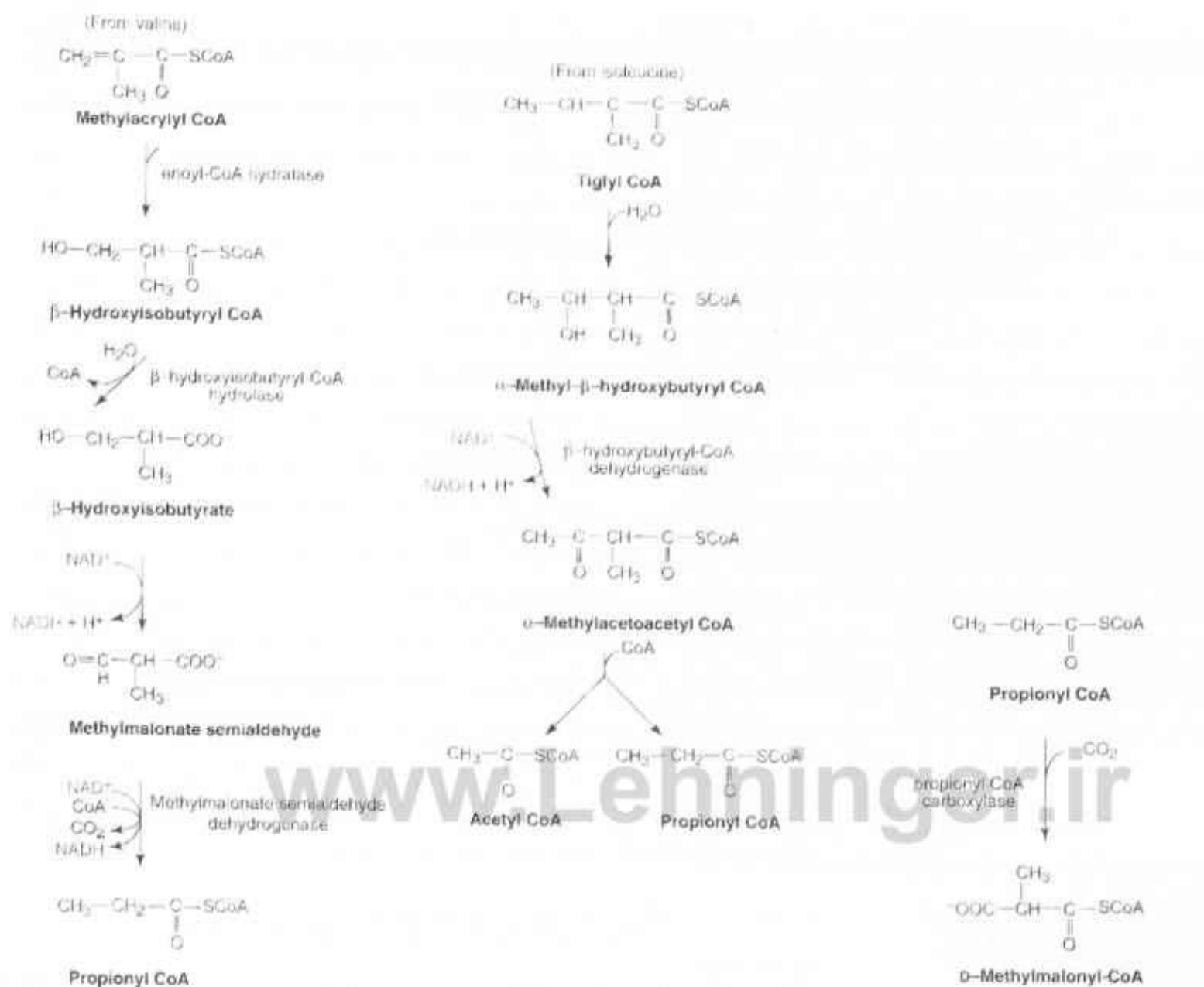
کمبود آنزیمی در کاتابولیسم اسیدهای آمینه شاخه‌دار شایع نبوده و در نوزادان و کودکان کم سن منجر به اسیدوز می‌شود. موارد بسیاری نادری از هیپروالینمی، اسیدمی ایزوالرئیک و هیپرلوسین-ایزولوسینمی گزارش شده است. مطرح شده است که این حالات نشانه وجود آمینوترانسفرازهای اختصاصی برای والین، لوسین و ایزولوسین می‌باشد. به طریق دیگر، جهش می‌تواند ویژگی یک آنزیم را تغییر دهد. شایع‌ترین ناهنجاری کمبود کمپلکس دهیدروژناز کتو اسید شاخه‌دار می‌باشد که حاوی چهار جزء کاتالیتیک و همچنین پروتئین‌های تنظیمی است. به نظر می‌رسد برخی جهش‌ها در بدناشدن پروتئین نقش دارند و مشخص شده است که تری متیل آمین-آمین اکسید، یک چارپون شیمیایی، سبب بهبود فعالیت دهیدروژنازی می‌شود. چندین نوع وجود دارد، ولی تمامی بیماران α -کتو اسیدهای شاخه‌دار، هیدروکسی اسیدهای مربوطه و محصولات جانبی دیگر را دفع می‌کنند؛ یک محصول شناسایی نشده سبب ایجاد بویی می‌شود که نام بیماری ادرار شیره افرا از آن گرفته شده است. برخی موارد به دوزهای بالای تیامین پاسخ می‌دهند و اینها حاصل جهشی در جایگاه اتصال به تیامین موجود بر روی پروتئین‌ها می‌باشند. بسیاری از مبتلایان عقب‌ماندگی

1. Maple syrup urine disease

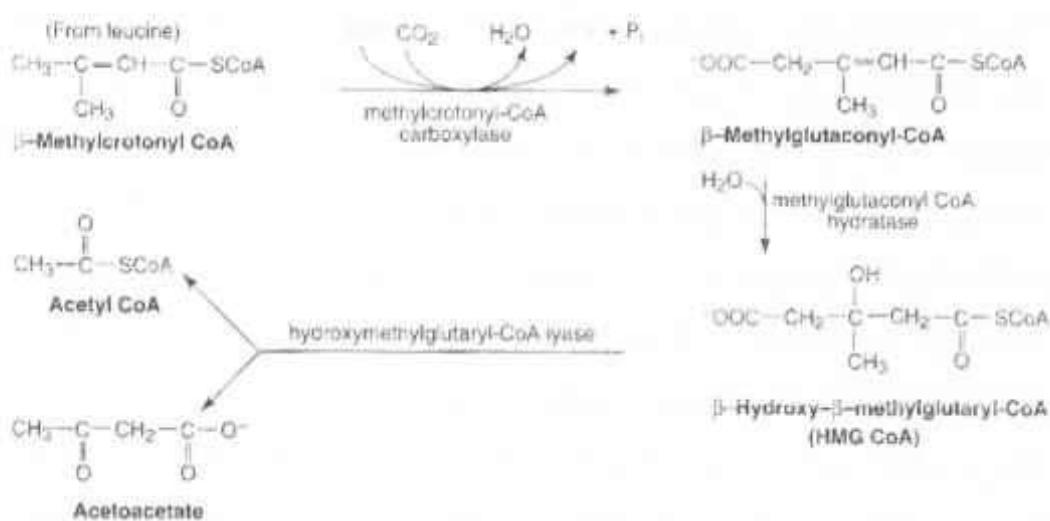
۱۹-۶ • متابولیت‌های مهم مشتق از اسیدهای آمینه

گلوټامات: گلوټامات جزء مهمی از گلوټاتئون است که در انتهای این فصل (ص ۱۰۵۷) به آن پرداخته می‌شود. گلوټامات همچنین پیش‌ساز اسید γ -آمینو بوتیریک (GABA)، به عنوان یک نوروترانسمیتر (شکل ۱۹-۱۰ را ببینید) و پرولین و اورنیتین (ص ۱۰۲۲) است. سرین: سرین خودش گروه سر فسفولیپیدها است. اتانل آمین، کولین و بتائین (شکل ۱۹-۵۴) مشتقات سرین هستند. لازم به ذکر است که کولین هم اکنون به عنوان ویتامین طبقه‌بندی می‌شود. اتانل آمین (سرین دکربوکسیله) و کولین (N-تری متیل اتانل آمین) اجزاء فسفولیپیدها هستند و بتائین (یک مشتق اکسیده بتائین) یک دهنده متیل در یک مسیر جزئی منتهی به بازیافت متیونین می‌باشد (ص ۱۰۳۱). متابولیسم کولین و کارنی تین (شکل ۱۹-۶۸ را ببینید) به تری متیل آمین منتهی می‌شود که به طور طبیعی برای دفع اکسیده می‌گردد. از دست رفتن آنزیم مسئول ادامه متابولیسم تری متیل آمین منجر به حالتی تحت عنوان سندروم بوی بد ماهی می‌شود. سرین همچنین اسکلت کربنی سیستئین را فراهم می‌سازد که سولفور آن از هموسیستئین انتقال داده می‌شود (شکل ۱۹-۴۲ را ببینید).

1. Fish malodor syndrome



شکل ۱۹-۵۱ واکنش‌های انتهایی تجزیه والین و ایزولوسین.



شکل ۱۹-۵۲ واکنش‌های انتهایی تجزیه لوسین.

شکل ۱۹-۵۳ تبدیل متقابل پروپیونیل کوآ، متیل مالونیل کوآ و سوکسینیل کوآ. موناز برای فعالیت نیاز به ۵'-دآکسی آدنوزیل کوبالامین دارد.

اسیدمی پروپیونیک و اسیدوزی متیل مالونیک

یا فیبروبلاست‌های کشت‌شده در برخی موارد، کمبود متیل مالونیل-کوآ موثر را نشان می‌دهند. برخی نمونه‌ها نمی‌توانستند در هیچ شرایطی متیل-مالونیل کوآ را به سوکسینیل کوآ تبدیل کنند. ولی نمونه‌های دیگر این تبدیل را در هنگام افزودن ۵-آدنوزیل کوبالامین انجام می‌دهند. به‌طور واضح، تنها آنهایی که نقص در جایگاه فعال دارند، نمی‌توانند متیل مالونات را متابولیزه کنند، ولی آنهایی که نقص در اتصال ویتامین B₁₂ را دارند، به دوزهای زیاد این ویتامین پاسخ می‌دهند. موارد دیگر اسیدوزی متیل-مالونیک یک ناتوانی اساسی‌تر را در استفاده از ویتامین B₁₂ دارند که منجر به کمبود متیل کوبالامین (کوآنزیم بازیافت متیونین) و کمبود ۵-داکسی-آدنوزیل (کوآنزیم ایزومریزاسیون متیل مالونیل کوآ) می‌شود. اسیدوزی متیل-مالونیک (OMIM ۲۵۱۰۰۰) در هر جا می‌تواند خوش‌خیم تا کشنده باشد و اغلب منجر به عقب‌ماندگی زندگی و نارسایی کلیوی می‌شود. یک حالت جالب، اتهام اشتباه قتل مربوط به پاتریشیا استالینگ می‌باشد که به اتهام قتل پسر کوچک خود با دادن اتیلن گلیکول به او بازداشت شد. وقتی وی در زندان بود، دوباره نوزادی را به دنیا آورد که در وی تشخیص اسیدمی متیل-مالونیک داده شد. با آزمایش مجدد خون طفل اول مشخص شد که ترکیبی که در ابتدا به‌عنوان اتیلن گلیکول تشخیص داده شده بود، در واقع اسید پروپیونیک بود.

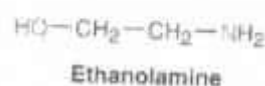
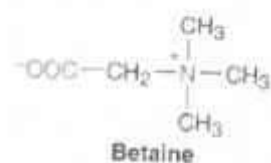
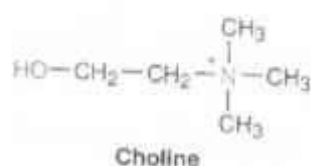
کمبود هر کدام از سه آنزیم نشان داده شده در شکل ۱۹-۵۳ همراه با کتواسیدوز می‌باشند. پروپیونات از تجزیه والین، ایزولوسین، متیونین، ترئونین، زنجیر جانبی کلسترول و اسیدهای چرب با تعداد کربن فرد تولید می‌شود. به‌نظر می‌رسد که اسیدهای آمینه منبع اصلی هستند، زیرا با حذف پروتئین‌های غذایی، بلافاصله اسیدوز به حداقل می‌رسد. نقص در پروپیونیل-کوآ کربوکسیلاز (OMIM ۶۰۶۰۵۴) منجر به تجمع پروپیونات می‌شود که وارد مسیرهای فرعی نظیر قرارگیری به‌جای اولین گروه استیل در اسیدهای چرب و تولید اسیدهای چرب با تعداد کربن فرد می‌گردد. معیارهای تشخیصی برجسته شامل هیپرگلیسمی و هیپرگلیسنوری می‌باشند که همراه با علائمی نظیر استفراغ، لثاری (کاهش سطح هوشیاری همراه با خواب‌آلودگی)، و کتوز می‌باشند. یک رژیم غذایی کم پروتئین می‌تواند این علائم را کاهش دهد. طبق گزارشات، در یک مورد، تجویز مقادیر زیاد بیوتین همراه با اثرات مفیدی بود که نشان می‌دهد بیش از یک نقص سبب کاهش فعالیت پروپیونیل کوآ کربوکسیلاز می‌شود. احتمالات عبارتند از کمبود بیوسیتیدیناز روده‌ای که بیوتین را از مواد غذایی خورده‌شده برای جذب آزاد می‌کنند (OMIM ۲۵۳۲۶۰) یا کمبود بیوتین هولوکربوکسیلاز که بیوتین را در داخل آنزیم‌های وابسته به بیوتین قرار می‌دهد (OMIM ۲۵۳۲۷۰). اسیدوز در کودکان ممکن است به‌واسطه مقادیر بالای متیل مالونات حاصل شود که به‌طور طبیعی در خون قابل جستجو نیست. کبد برداشت‌شده با اتوپسی

یک ریشه سرین موجود در برخی آنزیم‌ها در آنزیم‌های پیروویل متابولیزه می‌شود (یک نگاه دقیق‌تر ۱۹-۴ را ببینید).

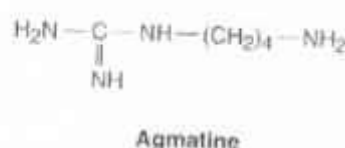
آرژنین: آرژنین پیش‌ساز اکسید نیتریک (ص ۶۰۳) در مغز است: آگماتین (شکل ۱۹-۵۵) ترکیبی با خصوصیات نوروترانسمیتری است که از دکربوکسیلاسیون آرژنین تولید شده و ممکن است خواص ضد فشار خون بالا داشته باشد.

گلیسین: گلیسین پیش‌ساز برای گلی اکسیلات می‌باشد که می‌تواند دوباره به گلیسین ترانس آمینه شود و یا به اگزالات اکسیده گردد (شکل ۱۹-۵۶). تولید بیش از حد اگزالات سبب تولید نمک نامحلول اگزالات کلسیم می‌شود که ممکن است منجر به تولید سنگ‌های کلیوی گردد (ارتباط بالینی ۱۷-۱۹). نقش گلیسین به‌عنوان نوروترانسمیتر در صفحه ۱۲۵۲ شرح داده شده است.

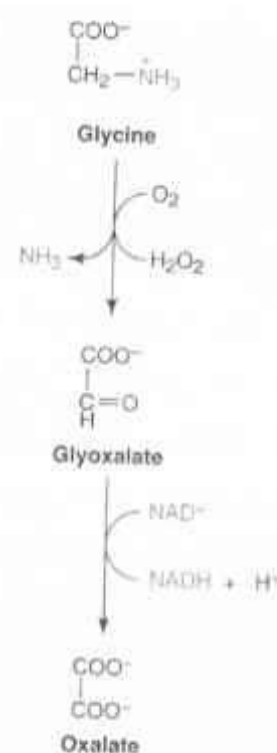
متیونین: اکثر واکنش‌های متیل ترانسفرازی از S-آدنوزیل متیونین استفاده می‌کنند (شکل ۱۹-۴۱) را ببینید و ارتباط بالینی ۱۸-۱۹). انتقال گروه متیل از AdoMet (SAM) نیز نامیده می‌شود



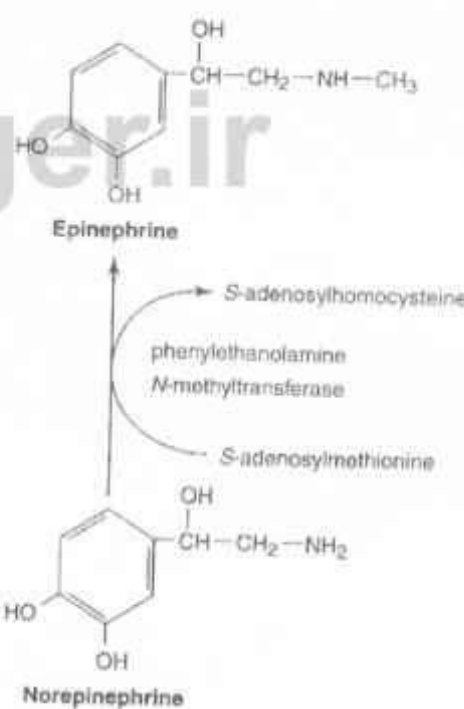
شکل ۱۹-۵۴ کولین و ترکیبات مرتبط.



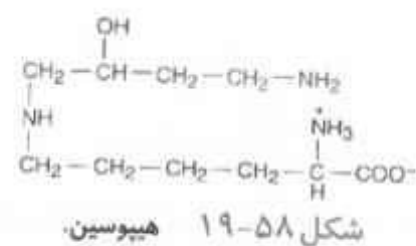
شکل ۱۹-۵۵ آگماتین، یک محصول متابولیسم آرژینین.



شکل ۱۹-۵۶ اکسیداسیون گلیسین.



شکل ۱۹-۵۷ S-آدنوزیل متیونین دهنده متیل مورد استفاده در تبدیل نوراپی نفرین به اپی نفرین است.



که مخفف S-آدنوزیل متیونین است)، یک دهنده متیل^۱، غیرقابل برگشت است. مثالی در شکل ۱۹-۵۷ آورده شده است. یک گروه آمینوبوتیل از AdoMet برای تغییر بعد از ترجمه یک ریشه لیزین اختصاصی در eIF-4D مورد استفاده قرار می گیرد که یک فاکتور شروع است و تولید اولین پیوند پپتیدی را در سنتز پروتئین تسریع می کند. این گروه ابتدا به پوترسین اضافه شده تا تولید اسپرمیدین شود و سپس شکسته شده تا داکسی هیپوسین حاصل شود. این ترکیب در ادامه هیدروکسیله شده و ریشه تغییر یافته حاصل را هیپوسین گویند (شکل ۱۹-۵۸). نشان داده شده است که استفاده از دسفریوکسامین^۲، یک شلاتور آهن که قویاً سنتز هیپوسین را مهار می کند، سبب تقویت آپوپتوز در سلول های سرطانی می شود که نویدبخش یک عامل ضدسرطان می باشد.

سیستئین: براساس نیاز سلول، سیستئین به طرق مختلفی متابولیزه می شود. متابولیت اصلی سیستئین سولفینات می باشد (شکل ۱۹-۴۵ را ببینید). این ترکیب به بی سولفیت و پیرووات یا به هیپوتورین و تورین تبدیل می شود. تورین یک اسید آمینه آزاد خارج سلولی فراوان است که به نظر می رسد نقش مهمی در نمو مغز دارد. تورین با اسیدهای صفراوی ایجاد کونژوگه می کند (ص ۱۴۰۴) و ممکن است سبب تسریع در جریان صفرا و افزایش پاکسازی کلسترول توسط کبد شود. تورین همچنین ممکن است یک نقش آنتی اکسیدانی در بازیافت ترکیبات واسطه سمی، در ایمنی، در تنظیم کلسیم داخل سلولی، در کنترل فشار خون بالا، و به دلیل فراوانی، در تنظیم فشار اسموتیک داشته باشد.

سولفیت تولیدی از متابولیسم سیستئین به سولفات اکسیده می شود (شکل ۱۹-۴۵ را ببینید) و برای تولید ۳'-فسفوآدنوزین ۵'-فسفوسولفات (PAPS) مورد استفاده قرار می گیرد که منبع گروه های سولفات برای افزودن به ملکول های بیولوژیک است (شکل ۱۹-۵۹). واکنش دیگر در متابولیسم سیستئین توسط سیستاتینواز کاتالیز می شود که سولفور را از

2. Desferrioxamine

۱. در متن اصلی کتاب به اشتباه «یک گیرنده متیل» آورده شده است. مترجم



هیپراگزالوری اولیه

ویتامین B₆ پاسخ می دهد. کودکان دارای سنگ های کلیوی معمولاً از نظر کمبود این آنزیم غریب می شوند، زیرا در صورت شناسایی این نقص، هر کدام از خواهران و برادران کوچک تر را می توان در سنین پایین تر برای پیشگیری از آسیب کلیوی درمان نمود. گاهی پیوند کبدی زودرس برای پیشگیری از آسیب های بعدی موفق می باشد. علائم بعدی حاصل از انسداد سیستم گردش خون توسط اگزالات ایجاد شده و شامل اورمی، سندروم راینود^۱، اسپاسم شریان های بزرگ، گانگرن و مشکلات بینایی می باشند. هیپراگزالوری اولیه نوع II (OMIM ۲۶۰۰۰۰) با ازدست رفتن D-گلیسرک دهیدروژناز مشخص می شود. این آنزیم تبدیل گلی اکسیلات به اگزالات را کاتالیز می کند. این حالت شدت کمتری نسبت به نوع I دارد. عاقبت بالینی هر دو بیماری با شدت از دست رفتن فعالیت آنزیمی مرتبط است.

1. Raynaud syndrome

هیپراگزالوری ایندیوپاتیک حاصل تولید بیش از حد اگزالات است. حدود ۵۰٪ اگزالات از رژیم غذایی حاصل شده و ممکن است با تغییراتی در توانایی روده ها در جذب اگزالات ارتباط داشته باشد. هیپراگزالوری اولیه بیماری نادری است که در نتیجه یک کمبود آنزیمی حاصل می شود. بیش از ۵۰٪ مبتلایان به این نقص ژنتیکی تا ۱۵ سالگی و ۸۰٪ آنها تا ۳۰ سالگی دچار نارسایی کلیوی می شوند. میزان اگزالات سرمی اضافی آنقدر زیاد است که حتی دیالیز (درمان طبیعی اسید اگزالیک بالا) غیر موثر می باشد. سنگ های کلسیم اگزالات در کلیه منجر به آسیب می شود و تجمع اگزالات حاصل کمبود یکی از دو آنزیم زیر می باشد. هیپراگزالوری اولیه نوع I (۲۵۹۹۰۰ OMIM) حاصل از دست رفتن فعالیت آلانین: گلی اکسیلات آمینوترانسفراز است. این آنزیم برای کبد اختصاصی است و در پراکسی زوم ها یافت می شود. این آنزیم در تبدیل گلی اکسیلات به گلیسین نقش دارد. این آمینوترانسفراز وابسته به پیریدوکسال فسفات می باشد و گاهی بیماری به درمان با

www.Lehninger.ir



کمبود متیونین آدنوزیل ترانسفراز (MAT)

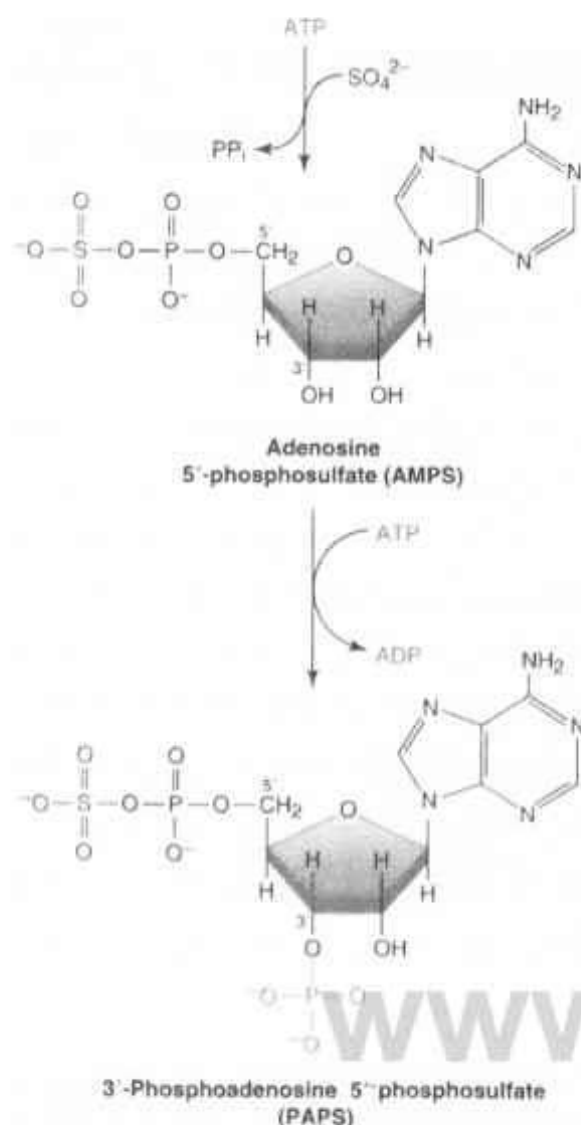
درمان شامل رژیم غذایی با متیونین کم می باشد. ولی کمبود شدید AdoMet حاصل از MAT غیرفعال می تواند همراه با علائم عصبی باشد و می بایست با AdoMet درمان شود.

معتقدند این بیماری به صورت اتوزوگام غالب به ارث می رسد، ولی موارد هتروزیگوت با جهش های تولید پروتئین ناقص، بدمعنی و اسپلاسیبگ یافت شده اند. این نقص ممکن است مثالی از یک جهش منفی غالب باشد که در آن نقص یک زیرواحد از آنزیم دیمری یا ترامری می تواند سبب غیرفعال سازی سایر زیرواحدها شود.

احتمالاً این خطای ذاتی متابولیسم شایع تر از چیزی است که گزارش می شود، زیرا عموماً فاقد علامت است و بنابراین بدون تشخیص می ماند. تنها کاهش فعالیت شدید آنزیمی منجر به علائمی می شود که شامل عقب ماندگی رشد، مشکلات گوارشی و بی اشتها می هستند. تظاهراتی که بیشتر دیده می شوند شامل بوی نامطبوع تنفس یا مشکلات دیگر مربوط به بوی بدن به دلیل تجمع دی اتیل سولفید می باشد.

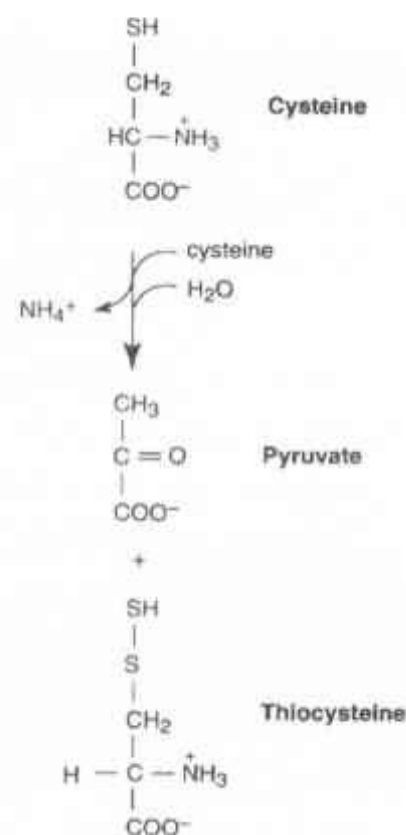
کمبود MAT می تواند سبب هیپرمتیونینمی (بیش از ۱۵۰۰ μM؛ طبیعی برابر ۳۵ μM) شود و از حالت حاصل از کمبود سیستاتینوین ستاز، نارسایی کبدی همراه با تیروزینمی، و بیماری کبدی با بیوپسی تمایز داده می شود.

یک سیستمین به سیستمین دیگر انتقال داده (شکل ۶۰-۱۹) تا تولید تیوسیستین شود. همان طور که در شکل ۶۱-۱۹ نشان داده شده است، تیوسولفات از سیستمین تولید می شود. آنزیمی به نام رودانیز (نامگذاری براساس رنگ قرمز شدید تیوسانات) می تواند یک سولفور



3'-Phosphoadenosine 5'-phosphosulfate (PAPS)

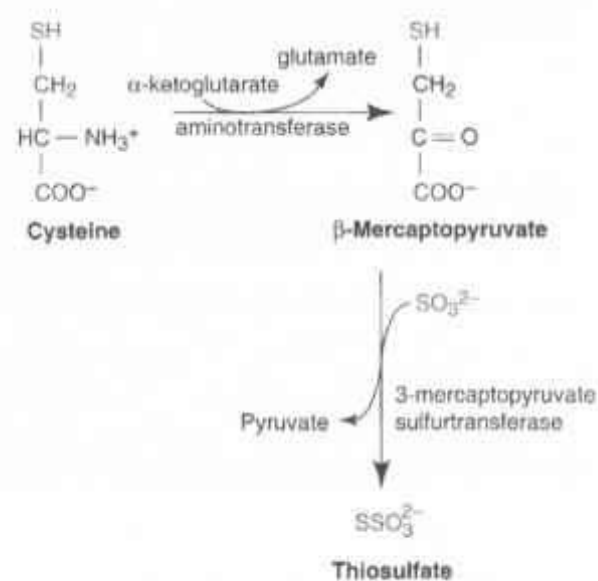
شکل ۱۹-۵۹ سنتز PAPS



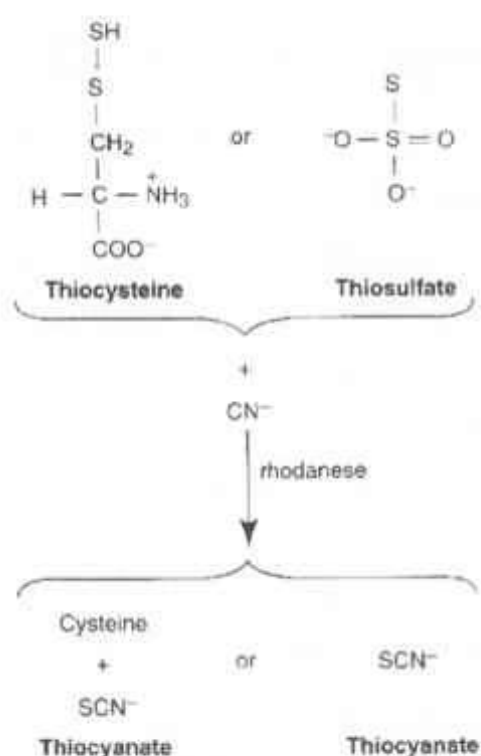
شکل ۱۹-۶۰ سنتز تیوسیتستین

را از تیوسولفات یا تیوسیتستین در داخل ملکول‌های دیگری نظیر سیانید قرار دهد (شکل ۱۹-۶۲). ترکیبات مرتبط با سیانید در برخی مواد گیاهی، به خصوص انواع مربوط به جنس *Brassica*، وجود دارند.

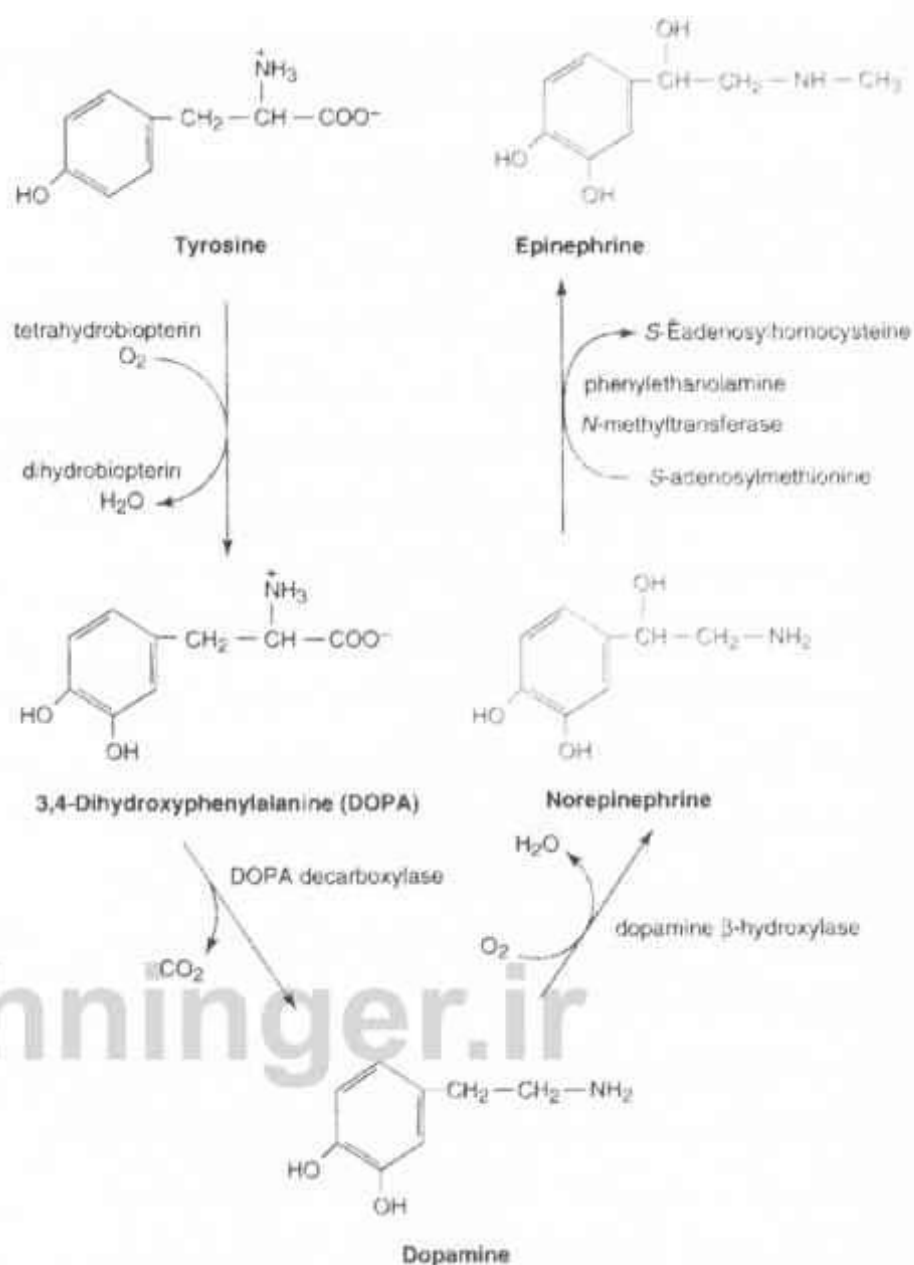
تیروزین: بیشتر تیروزینی که در داخل پروتئین‌ها قرار نمی‌گیرد، به استواسات و فومارات متابولیزه می‌شود، ولی مقداری از آن به مصرف سنتز کاتکول‌آمین‌ها، شامل دوپامین، نوراپی- نفرین و اپی‌نفرین، می‌رسد. سرنوشت متابولیکی نهایی کربن‌های موجود در تیروزین، با اولین مرحله در هر مسیر تعیین می‌شود. سنتز کاتکول‌آمین‌ها (شکل ۱۹-۶۳) با تیروزین هیدروکسیلاز شروع می‌شود که همانند فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز و تریپتوفان هیدروکسیلاز، وابسته به تتراهیدروبیوپترین می‌باشد. هر سه مورد تحت تأثیر کمبود بیوپترین یا نقص در دی‌هیدروبیوپترین ردوکتاز قرار می‌گیرند (شکل ۱۹-۳۸ را ببینید). تیروزین هیدروکسیلاز تولید دی‌هیدروکسی‌فنیل‌آلانین (دی‌اکسوفنیل‌آلانین، دوپا) می‌کند. دوپا دکربوکسیلاز که یک کوفاکتور پیریدوکسال فسفات دارد، تولید دوپامین می‌کند که یک نوروترانسمیتر فعال است. از آنجایی که دوپامین اساساً توسط منوآمین اکسیداز B در انسان متابولیزه می‌شود،



شکل ۱۹-۶۱ تولید تیوسولفات



شکل ۱۹-۶۲ سمزدایی سیانید توسط محصولات متابولیسم سیستئین.



شکل ۱۹-۶۳ سنتر کاتکول آمین ها، DOPA دکربوکسیلاز همچنین آروماتیک L-آمینو اسید دکربوکسیلاز نامیده می شود.

و بیماری پارکینسون (ارتباط بالینی ۱۹-۱۹) با کاهش غلظت دوپامین مغز مشخص می شود، نشان داده شده است که غیرفعال سازی انتخابی MAO-B در افزایش غلظت دوپامین و در نتیجه درمان این بیماری مؤثر است.

در ماده سیاه^۱ و برخی قسمت های دیگر مغز، این پایان مسیر است. در مدولای آدرنال، دوپامین به نوراپی نفرین و اپی نفرین (آدرنالین) تبدیل می شود. گروه متیل اپی نفرین از S-آدنوزیل متیونین مشتق می شود (شکل ۱۹-۴۱ را ببینید).

تیروزین موجود در سلول های مغز، تولید نوراپی نفرین را تنظیم می کند. استروژن ها غلظت تیروزین را کاهش و فعالیت تیروزین آمینوترانسفراز را افزایش می دهند که نتیجه آن کشاندن تیروزین به داخل مسیر کاتابولیکی است. استروژن سولفات با جایگاه پیریدوکسال فسفات

1. Substantia nigra



بیماری پارکینسون

بیماری پارکینسون^۱ (PD) ایدیوپاتیک (OMIM برابر ۱۶۸۶۰۰ و ۱۶۸۶۰۱) عموماً در افراد بالای ۶۰ سال، ولی گاهی در سنین پایین‌تر، نمایان می‌شود. ترمور (حرکات لرزشی غیرارادی) بتدریج ایجاد شده و با فعالیت حرکتی و سختی عضلانی گروه‌های عضلانی مختلف تداخل می‌کند. علائم برجسته شامل ازدست رفتن نورون‌های دوپامینرژیک در ماده سیاه^۲ (SN) و وجود اجسام لوی (ادامه را ببینید) در سلول‌های موجود در نواحی دیگر مغز می‌باشد. از میان بیماری‌های عصبی، تنها آلزایمر با فراوانی بیشتر دیده می‌شود. پارکینسونیسم شامل بیماری‌هایی است که از علائم PD تقلید می‌کنند. این حالات ممکن است همراه با اجسام لوی باشند یا نباشند. PD را تنها می‌توان بعد از بررسی پاتولوژیکی بعد از مرگ و مشاهده دژنراسیون سلول‌ها در برخی هسته‌های کوچک سلول‌های ماده سیاه به‌طور قطعی تشخیص داد. این سلول‌ها تولید دوپامین به عنوان یک نوروترانسمیتر می‌کنند که میزان آزادسازی آن متناسب با تعداد سلول‌های زنده می‌باشد.

علل متعددی برای PD مطرح شده است. از میان اینها می‌توان به جهش در ژن آلفا-سینوکلئین^۳ (SNCA) اشاره نمود. این جهش‌ها ممکن است سبب نقص در حرکت و زیست‌کولی و تجمع بعضی دوپامین در سینوپلاسم شوند. دوپامین آزاد در معرض متابولیسم قرار داشته و دفع می‌گردد. احتمالات دیگر برای اتیولوژی PD شامل اختلال در سیستم اوبی‌کوئین و تعامل با عواملی است که منتهی به مرگ سلولی می‌شوند. به نظر می‌رسد برخی جهش‌ها از نوع میتوکندریایی هستند و برخی به صورت مرتبط با X می‌باشند. در اکثر موارد PD اجسام لوی، حاوی تکه‌های تجمع‌یافته پروتئین آلفا-سینوکلئین در داخل هسته نورون‌ها، در قسمت‌های مختلف مغز مشاهده می‌شوند.

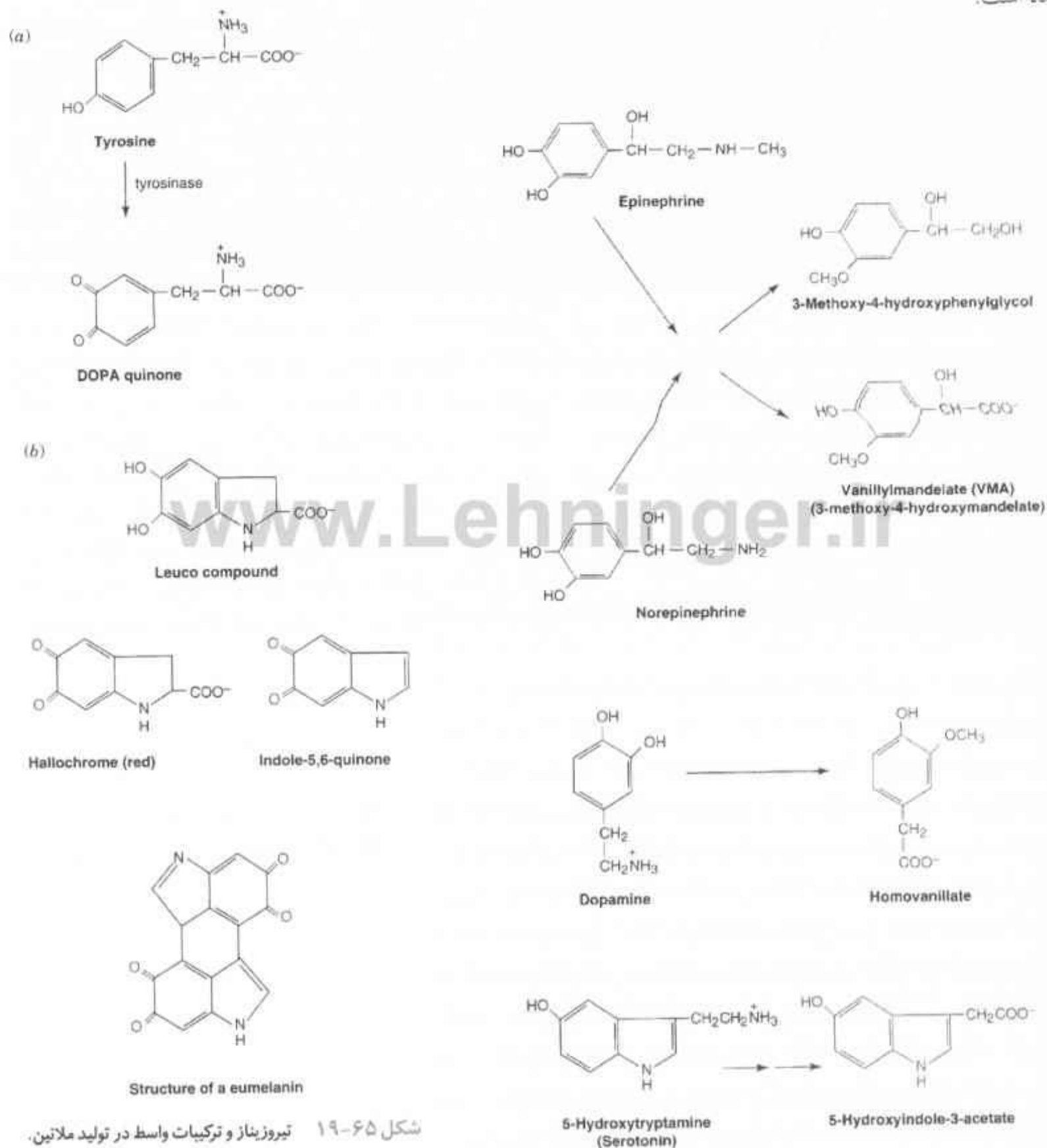
یک شیوع برجسته پارکینسونیسم در بالغین جوانی مشاهده می‌گردد که اعتیاد دارویی به یک مشتق پیریدینی (متیل فنیل تتراهیدروپیریدین^۴

[MPTP]) دارند. به نظر می‌رسد این ترکیب (یا ماده دیگری که طی تولید آن به وجود می‌آید) مستقیماً اثر سمی بر سلول‌های تولیدکننده دوپامین در ماده سیاه دارند. رهایی از علائم PD اغلب برجسته بوده و با تجویز دوپا، پیش‌ساز دوپامین، حاصل می‌شود. مشکلات زمانی به وجود آمدند که دوپا (L-دوپا، لیو-دوپا^۵) برای درمان تعداد زیادی از بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون مورد استفاده قرار گرفت. اثرات جانبی شامل تهوع، استفراغ، کاهش فشار خون، آریتمی‌های قلبی و علائم مختلف مربوط به سیستم عصبی مرکزی بودند. اینها را می‌توان به عنوان اثرات دوپامین تولیدی در خارج سیستم عصبی مرکزی توجیه نمود. تجویز آنالوگ‌های دوپا، نظیر کربی دوپا^۶ که دوپا دکربوکسیلاز را در اعضاء محیطی مهار می‌کند ولی نمی‌تواند از سد خونی-مغزی عبور کند، در کاهش اثرات جانبی و افزایش اثربخشی دوپا مؤثر بوده است. تعاملات نوروترانسمیترهای مغزی متعدد بسیار پیچیده می‌باشند، دژنراسیون سلولی بعد از درمان ادامه می‌یابد و تشریح ناهنجاری بیوشیمیایی اصلی هنوز منجر به کنترل کامل بیماری نشده است. کارآزمایی‌های محدودی با تزریق فاکتور نوروتروفیک مشتق از رده سلول گلیال مغز^۷ (GDNF) به داخل پوتامن^۸ اثرات مفیدی را به دنبال داشته است. یکی از کشفیات اخیر مطرح می‌کند که از دست رفتن سلول‌های تولیدکننده نوراپی‌نفرین در locus coeruleus (هسته‌ای در پل‌های مغزی) ممکن است با علائم PD مرتبط باشد.

- | | |
|--|-----------------------------------|
| 1. Parkinson disease | 2. Substantia nigra |
| 3. Alpha-synuclein | 4. Methylphenyltetrahydropyridine |
| 5. Levo-DOPA | 6. Carbidopa |
| 7. Glial cell line-derived neurotrophic factor | 8. Putamen |

در دوپا دکربوکسیلاز رقابت می‌کند. این اثرات ممکن است تغییر خلق و خوی در زمان چرخه قاعدگی را توجیه کند. در برخی موارد افسردگی و استرس، تیروزین اثر درمانی دارد. به نظر می‌رسد انتقال تیروزین در فیبرویلاست‌های پوست مبتلایان به شیروفرنی کاهش می‌یابد که نقش دیگر مشتقات تیروزین در ناهنجاری‌های ذهنی را نشان می‌دهد. کاتکول-آمین‌ها توسط منوآمین اکسیداز و کاتکول آمین-0-متیل ترانسفراز کاتابولیزه می‌شوند. متابولیت‌های

اصلی در شکل ۱۹-۶۴ نشان داده شده‌اند. عدم وجود این متابولیت‌ها در ادرار، برای کمبود سنتز کاتکول‌آمین‌ها تشخیصی است. کمبود سنتز سروتونین با نبود ۵-هیدروکسی اندول ۳-استیک اسید در ادرار مشخص می‌گردد. کمبود بیوپترین در ارتباط بالینی ۱۹-۲۰ شرح داده شده است.



شکل ۱۹-۶۵ تیروزیناز و ترکیبات واسطه در تولید ملاتین. (a) تیروزیناز. (b) برخی ترکیبات واسطه در سنتز ملاتین و مثالی از خانواده اوملاتین‌های سیاه.

شکل ۱۹-۶۴ محصولات اصلی دفع ادراری اپی نفرین، نوراپی نفرین، دوپامین و سروتونین.



تتراهیدروبیوپترین

یک آزمایش عمومی برای کمبود بیوپترین، اندازه‌گیری متابولیت‌های پترینی در ادرار است.

در یک آزمایش غیرمستقیم مربوط به کمبود بیوپترین، دفع متابولیت‌های ادراری حاصل از فعالیت هیدروکسیلازهای مربوط به سه اسید آمینه آروماتیک اندازه‌گیری می‌شود و تشخیص براساس کاهش متابولیت‌های ادراری این مسیرها صورت می‌گیرد (شکل ۶۵-۱۹). انجام مطالعات بر روی فیبرو-بلاست‌های کشت‌شده پوست می‌تواند امکان تعیین منبع کمبود را فراهم سازد. کمبودهای آنزیمی احتمالی شامل GTP سیکلو هیدرولاز^۱ (OMIM ۲۳۳۹۱۰)، ۶-پیروویل تتراهیدروبیوپترین سنتاز^۲ (OMIM ۲۶۱۶۴۰)، سپیپترین ردوکتاز^۳ (OMIM ۱۸۲۱۲۵) و دی‌هیدرپتریدین ردوکتاز (OMIM ۲۶۱۶۳۰) می‌باشند. دو آنزیم ابتدایی در سنتز بیوپترین و دو آنزیم دیگر در تولید مجدد آن نقش دارند. علائم شامل موی قرمز، عقب‌ماندگی روانی-حرکتی و اضمحلال پیشرونده عصبی می‌باشند. برخی موارد کمبود بیوپترین به‌خوبی به مکمل غذایی بیوپترین پاسخ می‌دهند، و درمان برخی دیگر بسیار مشکل است. پیش‌سازهای تیروزینالسمیتری (۱-دوپا و هیدروکسی‌تریپتوفان) را می‌توان تجویز نمود. ترکیبی تحت عنوان کینونوئید دی‌هیدروبیوپترین همچنین توسط آنزیم‌هایی سنتز می‌شود که توسط ژن‌های مختلف از انواع

مورد نیاز برای سنتز تتراهیدروبیوپترین کد می‌شوند. افزودن یک گروه متیل از N^5 ، N^1 -تتراهیدروفولات به دی‌هیدروبیوپترین کینونوئیدی تولید می‌کند. لذا گاهی مکمل اسید فولیک می‌تواند یک درمان موفق برای کمبود بیوپترین باشد.

در برخی موارد ویتیلیگو^۴، میزان کم کاتالاز در سلول‌های مبتلا گزارش شده است که منجر به تجمع آب اکسیژنه می‌شود. این پراکسید آنزیم‌های درگیر در تولید مجدد تتراهیدروبیوپترین را غیرفعال کرده و بنابراین سبب کاهش میزان تیروزینی می‌شود که پیش‌ساز ملانین است.

دومن اکسیژنازی هر ایزوفرم نیتریک اکسید سنتاز نیز حاوی تتراهیدرو-بیوپترین است. برخلاف سایر آنزیم‌هایی که از تتراهیدروبیوپترین به‌عنوان منبع اکی‌والان‌های احیاءکننده استفاده می‌کنند و توسط دی‌هیدروبیوپترین ردوکتاز چرخش مجدد انجام می‌شود، در این حالت تتراهیدروبیوپترین O_2 متصل به هم را با دادن یک الکترون فعال می‌کند. کمبود تتراهیدرو-بیوپترین همراه با ترکیبی از کاهش NO و کاهش سنتز کاتکول‌آمین‌ها و سروتونین می‌باشد.

1. 6 - Pyruvoyltetrahydrobiopterin synthase
2. Sepiapterin reductase 3. Vitiligo

تیروزین همچنین برای سنتز ملانین، هورمون‌های تیروئیدی و کینوپروتئین‌ها^۱ مورد نیاز است.

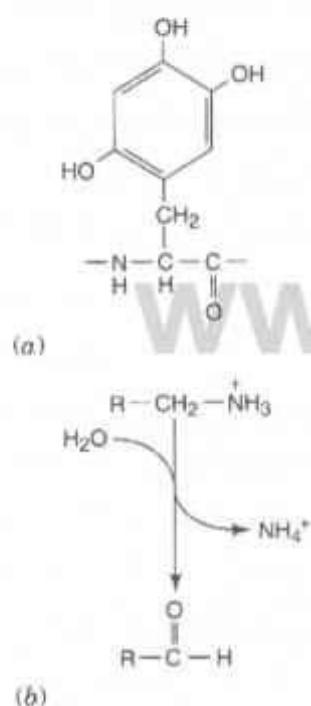
تبدیل تیروزین به ملانین نیاز به تیروزیناز دارد که یک پروتئین حاوی مس است (شکل ۶۵a-۱۹). با این واکنش تولید دوپاکینون می‌شود. در هنگام تولید ملانین، به دنبال تماس با نور UVB، تیروزیناز و پروتئین مرتبط با تیروزین، که ممکن است در تغییر بعد از ترجمه تیروزیناز فعالیت داشته باشد، القاء می‌شوند. کمبود فعالیت تیروزیناز سبب آلبینیسم می‌شود (ارتباط بالینی ۲۱-۱۹). انواع مختلف ملانین وجود دارند (شکل ۶۵b-۱۹). تمامی اینها کینون‌های آروماتیکی هستند که در آنها سیستم پیوند کونژوگه منجر به تولید رنگ می‌شود. رنگدانه تیره‌ای که معمولاً ملانین نامیده می‌شود، اوملانین است که یک واژه یونانی به معنی «ملانین خوب»^۲ می‌باشد. ملانین‌های دیگر زرد یا بیرنگ هستند. نقش ریشه‌های تیروزین تیروگلوبولین در سنتز هورمون‌های تیروئیدی در صفحه ۱۱۸۹ آورده شده است. برخی پروتئین‌ها از یک ریشه تیروزین تغییر یافته به عنوان یک گروه پروستتیک در

1. Quinoproteins 2. Good melanin

آلبینیسم

رنگ پوست و مو تحت کنترل لوکوس های ژنتیکی مختلفی در انسان قرار داشته و با تنوع بی نهایتی وجود دارد. در موارد متعددی پوست رنگدانه کمی دارد و یا فاقد رنگدانه می باشد. اساس شیمیایی آلبینیسم چشمی-پوستی کلاسیک^۱ (OCA1) حاصل کمبود تیروزیناز («تیروزیناز- منفی») می باشد. عدم وجود رنگدانه در پوست سبب حساسیت افراد زال^۲ به نور خورشید و افزایش میزان بروز سرطان پوست و سوختگی می شود؛ کمبود رنگدانه در چشم ممکن است با نورگریزی^۳ همراه باشد. در OCA1B آنزیم به طور نسبی از دست رفته است. اشکال دیگر آلبینیسم می تواند همراه با

- | | |
|--|-------------------------------|
| 1. Classical oculocutaneous albinism | 2. Albino |
| 3. Photophobia | 4. Tyrosinase-related protein |
| 5. Membrane-associated transporter protein | |



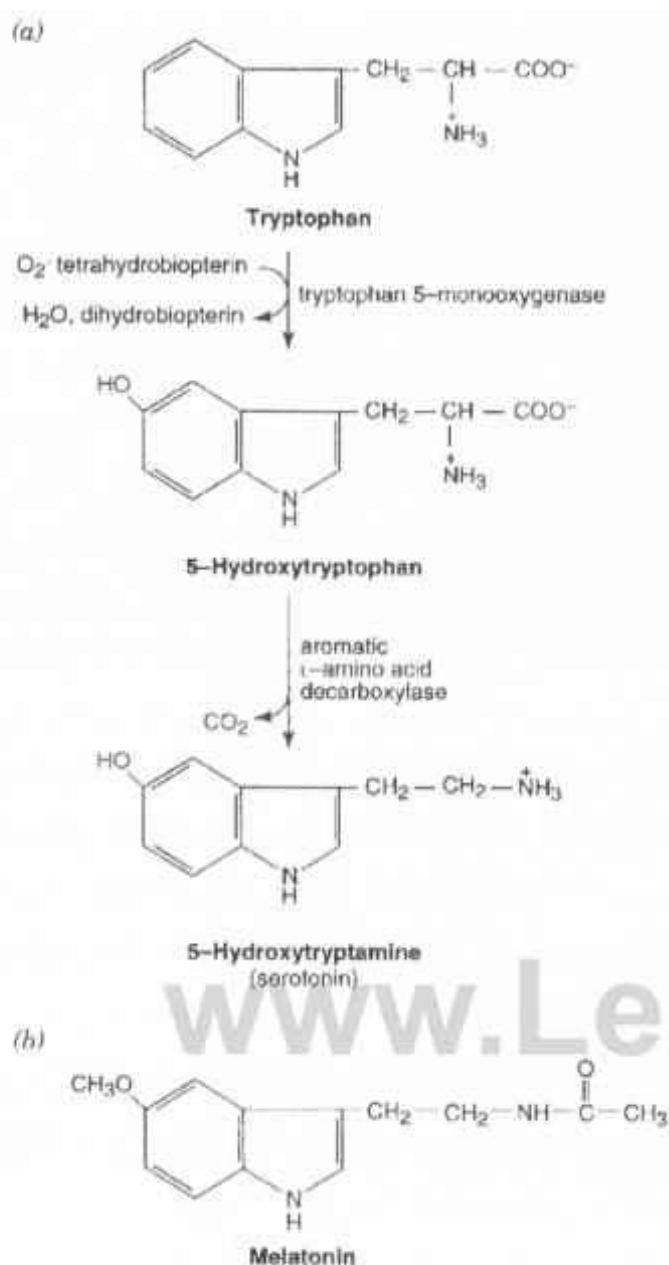
شکل ۱۹-۶۶ (a) تری هیدروکسی فنیل آلانین (TOPA)، (b) واکنش آمین اکسیداز.

واکنش های اکسیداسیون-احیاء استفاده می کنند. توپاکینون^۱ (تری هیدروکسی فنیل آلانین کینون) یا تری هیدروکسی فنیل آلانین (توپا^۲) تنها مثال گزارش شده در انسان می باشد که در برخی آمین اکسیدازهای پلاسمایی وجود دارد (شکل ۱۹-۶۶).

تریپتوفان: تریپتوفان پیش ساز حدود ۵۰٪ نوکلئوتیدهای پیریمیدینی بدن می باشد. بقیه از مواد غذایی به دست می آید. نقطه شاخه انتهایی به نیکوتینات منونوکلئوتید (شکل ۱۹-۴۶) را ببینید) در محل آمینو-کربوکسی موکونیک سمی آلدئید می باشد. پیکولینات کربوکسیلاز تولید ۲-آمینوموکونیک سمی آلدئید می کند؛ این آنزیم K_m پایینی دارد و به راحتی با سوسترا اشباع می شود. از آنجایی که پیکولینات کربوکسیلاز فعالیت کمی در کبد دارد، مقداری از آمینو-کربوکسی موکونیک سمی آلدئید به طور خود به خودی به اسید کینولیک حلقوی می شود. فسفوریبوزیل پیروفسفات بخش ریوزفسفات را فراهم می کند، و مرحله نهایی دکربوکسیلاسیون است که به نیکوتینات منونوکلئوتید منتهی می شود. توجه داشته باشید که حلقه اسید نیکوتینیک به عنوان قسمتی از یک نوکلئوتید سنتز می شود. از آنجایی که کینورین هیدروکسیلاز توسط استروژن مهار می شود، زنان حساسیت بیشتری به پلاگر دارند که بیماری حاصل از کمبود نیاسین است (از کلمات ایتالیایی Pelle به معنی «پوست» و agra به معنی «خشن»).

چندین ترکیب واسطه در مسیر تجزیه تریپتوفان، شامل L-کینورین، کینورنات و کینولینات، و برخی مشتقات آنها، بر نورون ها اثر دارند. اینها اغلب از طریق اتصال به گیرنده N-متیل D-آسپاراتات (NMDA) عمل می کنند.

سروتونین و ملاتونین مشتقات تریپتوفان هستند. سروتونین (۵-هیدروکسی تریپتامین) حاصل هیدروکسیلاسیون تریپتوفان توسط یک آنزیم وابسته به تتراهیدرویوپترین (ارتباط بالینی ۱۹-۲۲) و دکربوکسیلاسیون توسط یک آنزیم حاوی پیریدوکسال فسفات می باشد.



شکل ۶۷-۱۹ (a) سنتز سروتونین (۵-هیدروکسی تریپتامین). (b) ساختمان ملاتونین.

(شکل ۶۷a-۱۹). سروتونین در مغز یک نوروترانسمیتر است و منجر به انقباض عضله صاف شریانچه‌ها و برونش‌ها می‌شود. سروتونین انتشار گسترده‌ای در بدن دارد و ممکن است نقش‌های فیزیولوژیکی دیگری را نیز داشته باشد. ملاتونین به عنوان یک ملکول القاءکننده خواب، N -استیل ۵-متوکسی تریپتامین می‌باشد (شکل ۶۷b-۱۹). استیل ترانسفراز مورد نیاز برای سنتز ملاتونین در غده پینه‌آل و شبکه قرار دارد. ملاتونین در تنظیم ریتم شبانه‌روزی نقش دارد و بیشتر در شب ساخته می‌شود. به نظر می‌رسد ملاتونین از طریق مهار سنتز و ترشح نوروترانسمیترهای دیگری نظیر دوپامین و گابا عمل می‌کند (یک نگاه دقیق‌تر ۵-۱۹ را ببینید).

لیزین: اسیدهای چرب زنجیر متوسط و بلند به صورت کوئژوگه‌های کارنی‌تین برای β -اکسیداسیون به داخل میتوکندری انتقال داده می‌شوند (ص ۹۳۱). کارنی‌تین از ریشه‌های لیزین موجود در برخی پروتئین‌ها سنتز می‌شود. اولین مرحله تری‌متیلاسیون گروه ϵ -آمینو

کمیود تریپتوفان هیدروکسیلاز

افسردگی تک قطبی اصلی^۱ همراه با میزان پایین سروتونین در شکاف سیناپسی است (ص ۱۲۵۲). برای جلوگیری از برداشت مجدد به داخل نورون پیش سیناپسی که در داخل آن تجزیه می‌شود، کلاسی از داروها تحت عنوان مهارکننده‌های انتخابی برداشت سروتونین^۲ (SSRIs)، نظیر فلوکستین (پروزاک)^۳، تولید شده‌اند. تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به افسردگی تک قطبی به درمان با SSRIs پاسخ نمی‌دهند. در برخی از این موارد، نقص افزایش تخریب سروتونین نبوده، بلکه از دست رفتن فعالیت اولین آنزیم در مسیر سنتتیک مربوط به این نوروترانسمیتر، یعنی تریپتوفان هیدروکسیلاز، می‌باشد. دو ایزوزیم، تریپتوفان هیدروکسیلاز (TPH)^۴ ۱ (OMIM ۱۹۱۰۶۰) و ۲ (OMIM ۶۰۷۴۷۸)، بر روی کروموزوم‌های متفاوتی کد می‌شوند. TPH 1 در نورون‌های رافی، سلول‌های پینه‌آل، مناسه سل‌ها، لکوسیت‌های تک هسته‌ای، سلول‌های β پانکراس، و سلول‌های آنتروکرومافینی روده و پانکراس بیان می‌شود. TPH 1 فرایندهای نورونی متعددی، شامل هومئوستاز پستانی و رژنراسیون کبدی، را کنترل می‌کند. جهش در TPH 1 همراه با افسردگی تک قطبی و تفکر خودکشی همراه است. TPH 2 تحت عنوان TPH نورونی شناخته شده می‌باشد و جهش در این آنزیم با افسردگی تک قطبی اصلی مرتبط است. به نظر نمی‌رسد ناهنجاری دوقطبی همراه با از دست رفتن این دو ایزوزیم باشد.

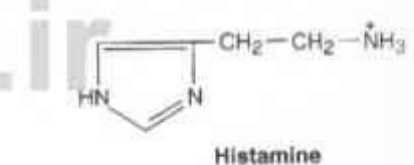
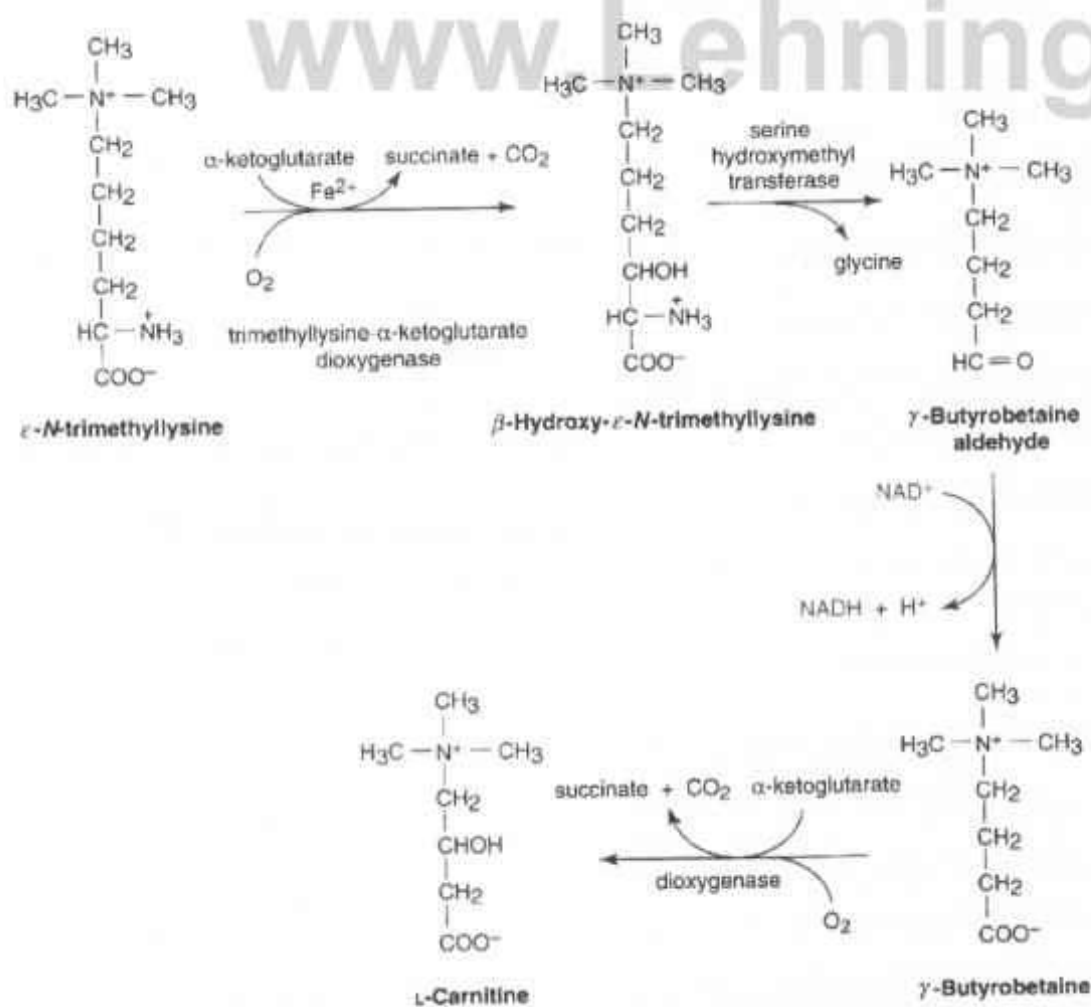
1. Unipolar major depression
2. Selective Serotonin reuptake inhibitors
3. Fluoxetine (Prozac)
4. Tryptophan hydroxylases

زنجیر جانبی لیزین با استفاده از AdoMet به عنوان دهنده متیل می‌باشد (شکل ۱۹-۶۸). تری‌متیل‌لیزین با هیدرولیز از این پروتئین‌ها آزاد شده و طی چهار مرحله به کارنی‌تین تبدیل می‌شود.

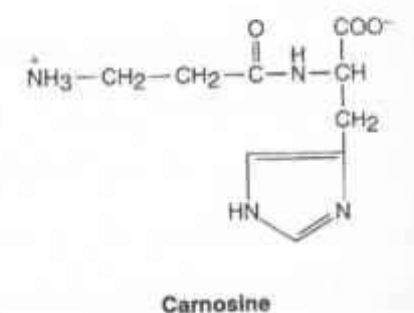
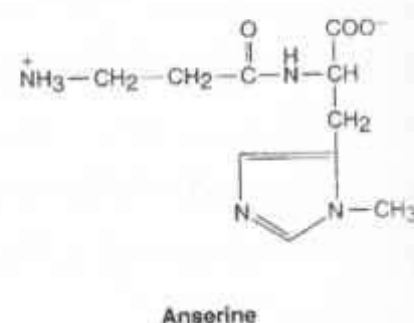
هیستیدین: هیستامین (شکل ۱۹-۶۹) که به عنوان بخشی از پاسخ به آلرژی از سلول‌ها آزاد می‌شود، توسط هیستیدین دکربوکسیلاز از هیستیدین تولید می‌شود. هیستامین نقش‌های فیزیولوژیکی متعددی، شامل انقباض و انقباض از طریق تعامل با انواع مختلف گیرنده‌های موجود در آندوتلیوم عروق خونی، دارد. تولید بیش از حد هیستامین می‌تواند منجر به آسم و سایر واکنش‌های آلرژیک شود.

متابولیت‌هایی که از بیش از یک اسید آمینه ساخته می‌شوند

کارنوزین و آنسرین: کارنوزین (شکل ۱۹-۷۰) دی‌پپتیدی از اسیدهای آمینه هیستیدین و β -آلانین است. این دی‌پپتید غلظت بسیار بالایی در بافت‌های عضلانی و مغز دارد. چندین نقش برای این دی‌پپتید مطرح شده است، ولی تنها نقش آن به عنوان یک آنتی‌اکسیدان به خوبی مورد تأیید قرار گرفته است. آنسرین (شکل ۱۹-۷۰) دی‌پپتیدی از β -آلانین و N -متیل‌هیستیدین می‌باشد. این نیز یک آنتی‌اکسیدان است.



شکل ۱۹-۶۹ هیستامین

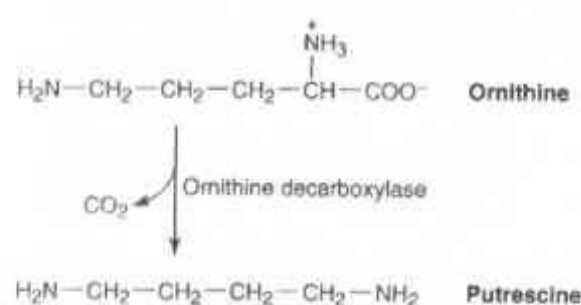
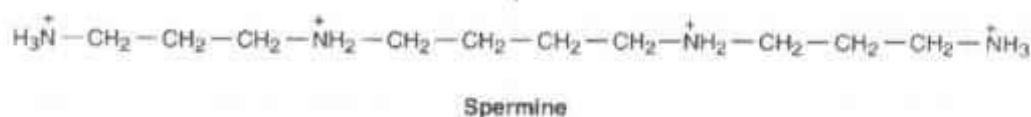
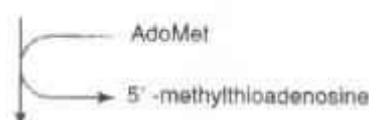
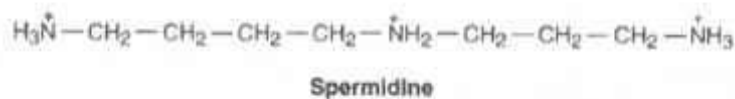
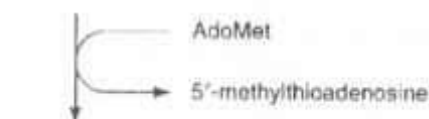
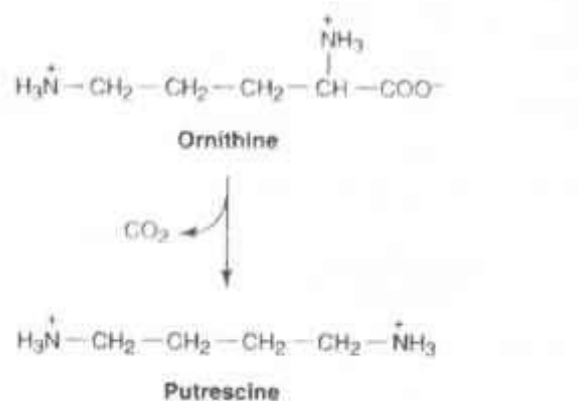


شکل ۱۹-۷۰ آنسرین و کارنوزین

شکل ۱۹-۶۸ بیوسنتز کارنی‌تین

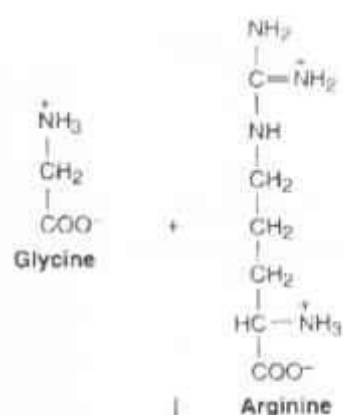
پلی آمین ها: اورنیتین پیش سازی برای پوترسین، ملکول پایه پلی آمین ها، می باشد که به عنوان ملکول های شدیداً کاتیونی در تعامل با DNA می باشند. اورنی تین دکربوکسیلاز (شکل - ۷۱-۱۹) با فسفریلاسیون در چند محل، احتمالاً در پاسخ به هورمون های اختصاصی، فاکتورهای رشد یا پیام های تنظیم چرخه سلولی، تنظیم می شود. این آنزیم همچنین می تواند القاء شود که اغلب اولین نشانه قابل اندازه گیری راحت برای قریب الوقوع بودن چرخه سلولی است، زیرا قبل از رخداد میتوز لازم است پلی آمین ها سنتز شوند. پلی آمین ها از AdoMet، با آزادسازی متیل تیوآدنوزین، ساخته می شوند؛ با اضافه شده adoMet به پوترسین، تولید اسپرمیدین و اسپرمین می شود. پوترسین با دکربوکسیلاسیون اورنی تین تولید می شود و، با پروپیل آمین، تولید اسپرمیدین می کند. با افزودن پروپیل آمین دیگر، تولید اسپرمین می شود (شکل ۷۲-۱۹). متیل تیوآدنوزین که باقی می ماند، می تواند دوباره برای تولید متیونین مورد استفاده قرار گیرد. بیشتر پلی آمین های مورد نیاز بدن توسط فلور میکروبی موجود در روده یا از رژیم غذایی تأمین شده و با گردش روده ای-کبدی منتقل می شود. گوشت میزان بالایی پوترسین را دارد، ولی غذاهای دیگر بیشتر حاوی اسپرمیدین و اسپرمین هستند. مهار سنتز پلی آمین ها به عنوان یک روش درمانی سرطان تحت بررسی قرار دارد.

کراتین: ذخیره فسفات پرانرژی، به خصوص در عضله اسکلتی و قلب، با انتقال گروه فسفات از ATP به کراتین رخ می دهد (ص ۱۳۰۱). کراتین با انتقال گروه گوانیدینوم آرژنین به گلیسین و به دنبال اضافه شدن یک گروه متیل از AdoMet سنتز می شود (شکل ۷۳-۱۹).

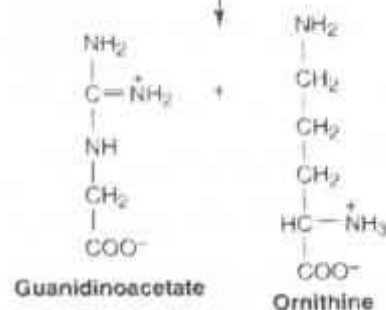


شکل ۷۱-۱۹ دکربوکسیلاسیون اورنی تین به پوترسین. پوترسین به اسپرمیدین و اسپرمین تبدیل می شود.

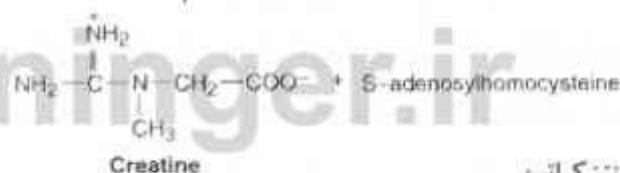
شکل ۷۲-۱۹ سنتز پلی آمین.



transamidinase

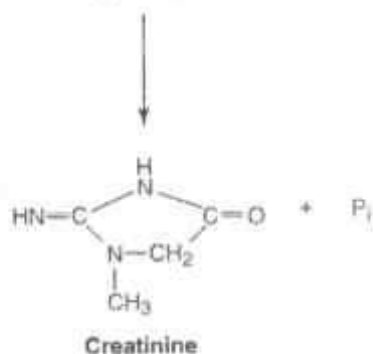
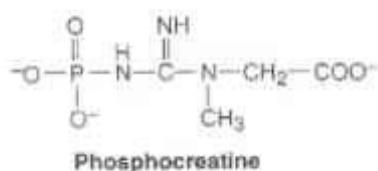


S-adenosylmethionine



شکل ۷۳-۱۹ سنتز کراتین.

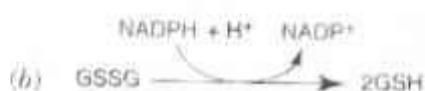
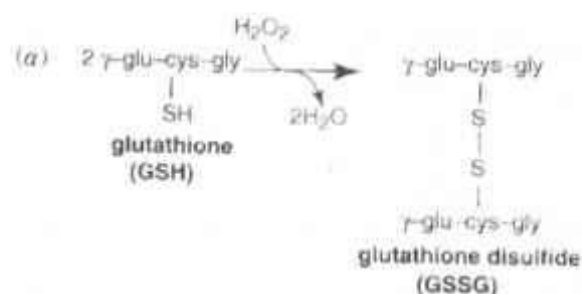
میزان کراتین بدن با توده عضلانی در ارتباط است و روزانه درصد مشخصی از کراتین نوسازی می‌شود. حدود ۱٪ تا ۲٪ کراتین فسفات موجود به طریق غیرآنزیمی حلقوی شده و تولید کراتینی نین می‌کند (شکل ۷۴-۱۹) که از طریق ادرار دفع شده و به جای آن کراتین جدید سنتز می‌شود. لذا میزان کراتینی نین که در فرد دفع می‌شود، در هر روز ثابت است. وقتی یک نمونه ادرار ۲۴ ساعته درخواست می‌شود، میزان کراتینی نین موجود در آن را می‌توان به عنوان معیاری برای جمع‌آوری کامل ادرار دفع شده در طی یک روز مورد استفاده قرار داد.



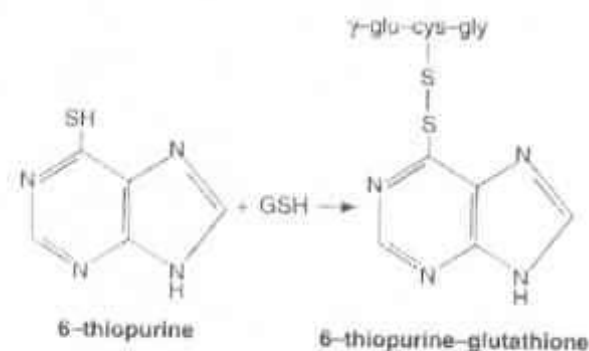
شکل ۷۴-۱۹ واکنش خودبه‌خودی تولید کراتینی نین.

گلوکاتایون

تری‌پتید ۷-گلوتامیل‌سیستینیل‌گلیسین، یا گلوکاتایون، چندین عمل مهم انجام می‌دهد. گلوکاتایون یک احیاءکننده است، با داروها کونژوگه می‌شود تا آنها را به شکل با حل‌الیت بیشتر در آب تبدیل کند (ص ۵۸۴)، در انتقال اسیدهای آمینه در عرض غشاء‌ها نقش دارد، قسمتی از ساختمان برخی لکوترین‌ها می‌باشد (ص ۱۰۰۳)، کوفاکتوری برای برخی واکنش‌های آنزیمی است و در نوآرایی پیوندهای دی‌سولفیدی پروتئین شرکت می‌کند. گلوکاتایون به عنوان یک احیاءکننده در حفظ پایداری غشاء گلبول‌های قرمز بسیار مهم است. گروه سولفیدریل



شکل ۱۹-۷۵ (a) زباله‌روبی پراکسید توسط گلوپتایون پراکسیداز. (b) تولید مجدد گلوپتایون احیاء شده توسط گلوپتایون ردوکتاز.



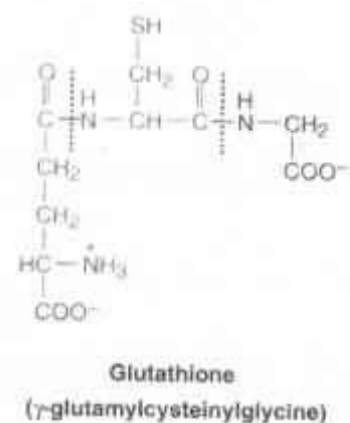
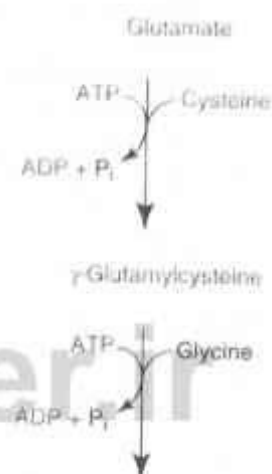
شکل ۱۹-۷۶ کونزوگاسیون یک دارو توسط گلوپتایون ترانسفراز.

می‌تواند برای احیاء پراکسیدهایی مورد استفاده قرار گیرد که با انتقال اکسیژن شکل می‌گیرند (ص ۷۹۱). شکل اکسیده حاصل متشکل از دو ملکول گلوپتایون است که از طریق پیوند دی‌سولفیدی بیکدیگر اتصال دارند. این ترکیب در حضور NADPH، توسط گلوپتایون ردوکتاز به دو ملکول GSH احیاء می‌شود (شکل ۱۹-۷۵). نسبت حالت پایدار GSH به GSSG در گلبول‌های قرمز ۱۰۰ به ۱ می‌باشد. کونزوگاسیون داروهای نظیر ۶-تیوپورین با گلوپتایون سبب افزایش قطبیت آنها برای دفع می‌شود (شکل ۱۹-۷۶).

گلوپتایون با تولید دی‌پپتید γ -گلوتامیل سیستئین و سپس افزودن گلیسین سنتز می‌شود. هر دو واکنش نیاز به فعال‌سازی گروه‌های کربوکسیل توسط ATP دارد (شکل ۱۹-۷۷). سنتز گلوپتایون به میزان زیادی تحت تنظیم دسترسی به سیستئین قرار دارد.

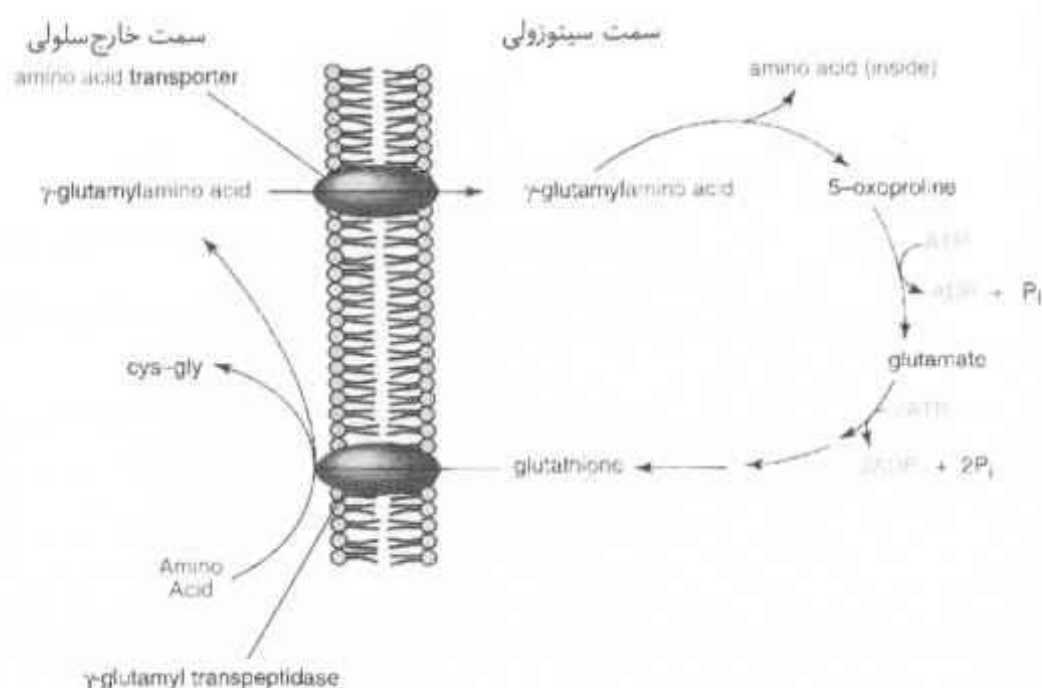
چرخه γ -گلوتامیل اسیدهای آمینه را انتقال می‌دهد

چندین مکانیسم برای انتقال اسیدهای آمینه در عرض غشاء‌های سلولی وجود دارد. بسیاری از اینها هم‌انتقالی همسو یا هم‌انتقالی ناهمسو هستند (ص ۶۶۰) که با انتقال سدیم جفت می‌شوند. چرخه γ -گلوتامیل برای انتقال اسیدهای آمینه در عرض غشاء، در کلیه‌ها و برخی بافت‌های دیگر فعال است، ولی به‌خصوص در سلول‌های اپی‌تلیال کلیه مهم می‌باشد. این انتقال بیش از سایر مکانیسم‌ها نیاز به انرژی دارد، ولی سریع بوده و ظرفیت بالایی دارد. γ -گلوتامیل ترانس‌پپتیداز که در غشاء پلاسمایی قرار دارد، گلوپتامات حاصل از GSH را به یک اسید آمینه خارج‌سلولی انتقال می‌دهد. γ -گلوتامیل اسید آمینه حاصل توسط انتقال-دهنده اسید آمینه به داخل سلول انتقال داده می‌شود، در این محل γ -گلوتامیل اسید آمینه هیدرولیز شده تا اسید آمینه و ۵-اکسوپرولین آزاد گردد (شکل ۱۹-۷۸). سیستئین گلیسین تولیدی در واکنش ترانس‌پپتیداز، به اجزاء اسید آمینه‌ای خود تجزیه می‌شود. برای تولید مجدد GSH، طی یک واکنش نیازمند ATP، گلوپتامات دوباره از ۵-اکسوپرولین تولید شده و GSH دوباره از سه جزء خود سنتز می‌گردد. سه ملکول ATP در تولید مجدد گلوپتایون، یکی برای تولید گلوپتامات از اکسوپرولین و دو تا برای تولید پیوندهای پپتیدی، مصرف می‌شود.



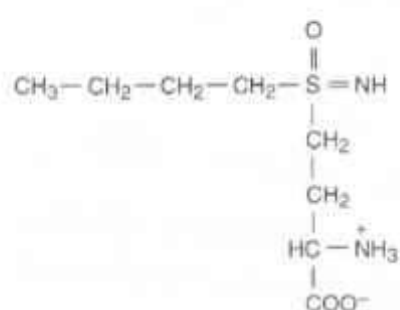
شکل ۱۹-۷۷ سنتز گلوپتایون.

شکل ۷۸-۱۹ چرخه γ -گلوتامیل برای انتقال اسیدهای آمینه.



غلظت گلوتامین بر پاسخ به سموم تأثیر می‌گذارد

وقتی بدن در معرض شرایط سمی نظیر تولید پراکسید، تشعشع یونیزان، عوامل آلکیل‌کننده یا ترکیبات واکنشگر دیگر قرار می‌گیرد، افزایش میزان GSH مفید می‌باشد. سیستین و متیونین به عنوان پیش‌سازهای GSH تجویز شده‌اند، ولی عیب آن این است که پیش‌سازهایی برای مسیری جهت تولید GSH هستند که نیاز به انرژی بالایی دارد. یک رهیافت نوین بخش، تجویز یک دی‌استر محلول GSH، نظیر γ -(α -اتیل) گلوتامیل سیستینیل اتیل گلیسینات می‌باشد. اطفال بسیار نارس، به دلیل فعالیت پایین سیستاتیناز کبدی، غلظت بسیار پایین سیستین را دارند. نتیجه این فعالیت پایین، غلظت پایین GSH می‌باشد که آنها را نسبت به آسیب اکسیداتیو، به خصوص آسیب ناشی از هیدروپراکسیدهای تولیدی در چشم بعد از اکسیژن درمانی هیپرباریک، بسیار حساس‌تر می‌کند. تحت برخی شرایط، نظیر افزایش حساسیت تومورها نسبت به تشعشع یا افزایش حساسیت انگل‌ها به داروها، مقادیر پایین GSH مورد نظر می‌باشد. برای این منظور می‌توان از تجویز بوتیونین سولفوکسیمین^۱ (شکل ۷۹-۱۹) آنالوگ گلوتامات، به عنوان یک مهارکننده رقابتی سنتز GSH استفاده نمود.

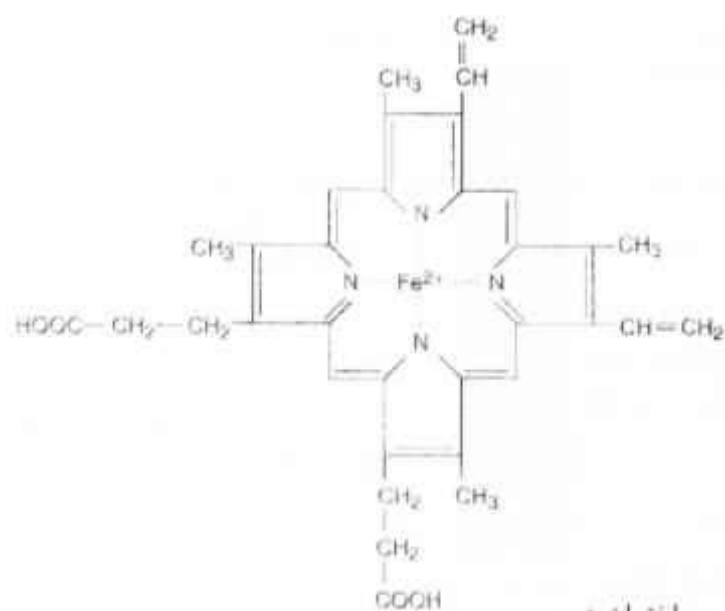


شکل ۷۹-۱۹ بوتیونین سولفوکسیمین.

۷-۱۹ • بیوسنتز هم

هم در تمامی بافت‌های پستانداران تولید می‌شود. سنتز هم در مغز استخوان و کبد برجسته‌تر می‌باشد، زیرا نیاز به هم برای قرارگیری در به ترتیب هموگلوبین و سیتوکروم‌ها دارند. همان‌طور که در شکل ۸۰-۱۹ شرح داده شده است، هم یک ملکول عمدتاً مسطح است. هم یکی از پایدارترین ترکیبات است که خصوصیات رزونانس قوی آن را نشان می‌دهد. شکل ۸۱-۱۹ مسیر بیوسنتز هم را تشریح می‌کند. پورفیرینوزن‌ها ناپایدار هستند و

1. Buthionine sulfoximine.

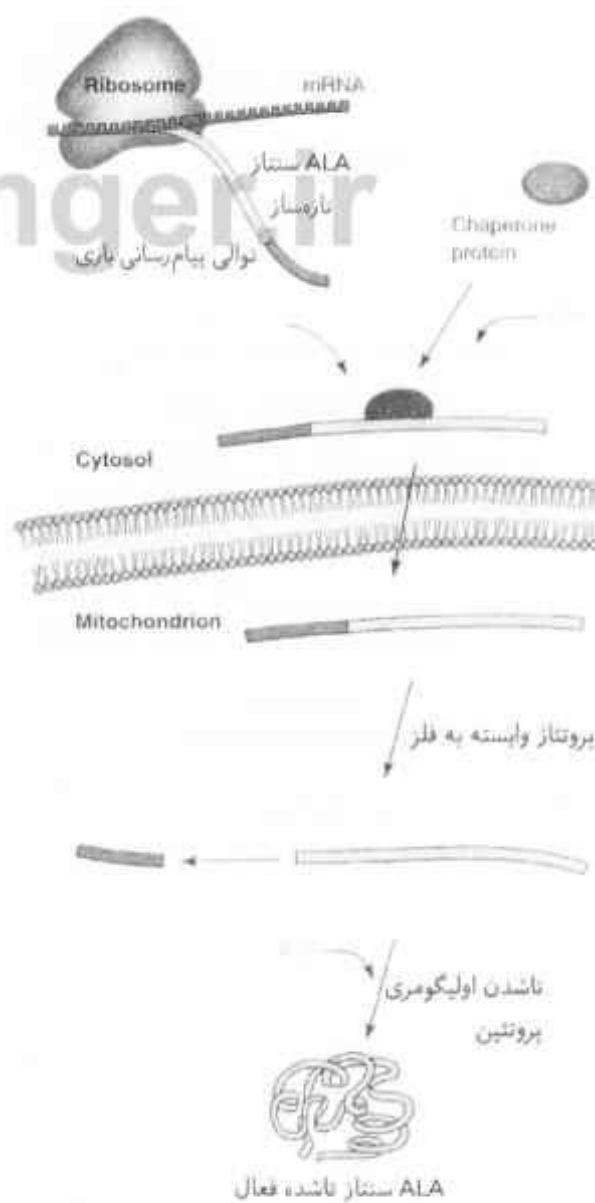


شکل ۸۰-۱۹ ساختمان هم.

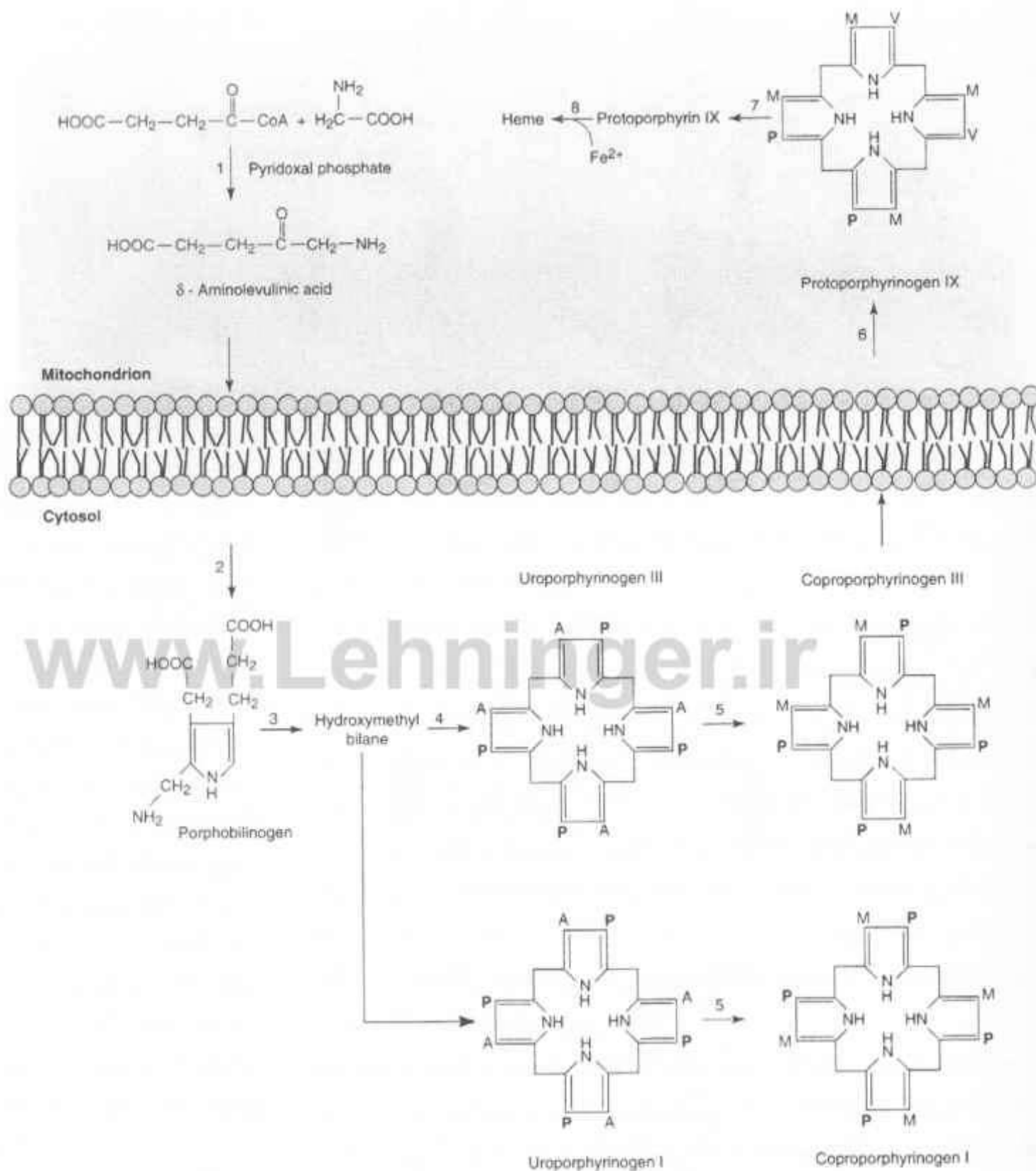
می توانند به راحتی، به خصوص در حضور نور، به طریق غیر آنزیمی به محصولات پورفیرینی پایدار اکسیده شوند. در حالت اخیر، رزوانس با اکسیدامیون چهار پل متیلنی موجود در بین گروه های پیرولی، برقرار می گردد. شکل ۸۲-۱۹ تبدیل آنزیمی پروتوپورفیرینون به پروتوپورفیرین را با این مکانیسم اکسیدامیون نشان می دهد. این تنها اکسیدامیون آنزیمی یک پروتوپورفیرین است که در انسان انجام می شود؛ تمامی تبدیلات دیگر پروتوپورفیرینونی - پروتوپورفیرینی غیرآنزیمی بوده و توسط نور کاتالیز می شود.

آنزیم های درگیر در بیوسنتز هم

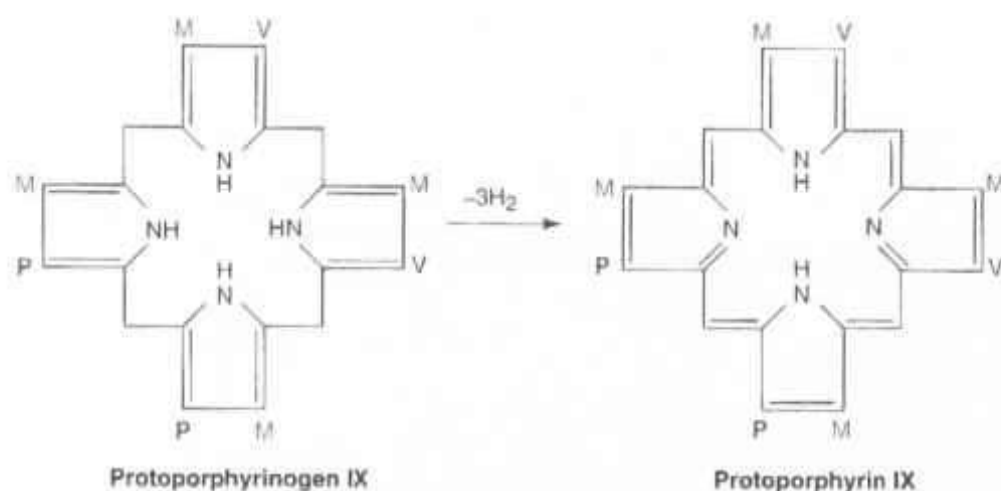
اسید δ - آمینولولینیک سنتاز: اسید δ - آمینولولینیک (ALA) سنتاز مرحله محدودکننده - سرعت سنتز هم را در تمامی بافت های تحت مطالعه، کنترل می کند. سنتز این آنزیم در سیتوزول و به راهنمایی mRNA تولیدی در هسته صورت می پذیرد. آنزیم به داخل ماتریکس میتوکندری انتقال یافته و در آنجا با سوکسینیل کوآ تعامل می کند که یکی از ترکیبات واسطه چرخه اسید تری کربوکسیلیک است. در سیتوزول، هر زیرواحد در حالت تان شده وجود دارد که تنها شکلی است که می تواند مستقیماً توسط یک توالی پیام انتهایی آمینوی بازی به داخل میتوکندری انتقال داده شود. یک ملکول سیتوزولی وابسته به ATP که به عنوان یک پروتئین چارونی است، حالت امتداد یافته تان شده آن را حفظ می کند. بعد از انتقال، این توالی انتهایی آمینو توسط یک پروتئاز وابسته به فلز در ماتریکس میتوکندری شکسته می شود تا زیرواحد ALA سنتاز ۶۵ kDa حاصل شود. در داخل ماتریکس میتوکندری، پروتئین چارونی اولیگومری دیگری، تاشدن صحیح را طی یک فرایند ثانویه وابسته به ATP کاتالیز می کند (شکل ۸۳-۱۹). ALA سنتاز یک نیمه - عمر بیولوژیکی کوتاه (حدود ۶۰ دقیقه دارد). هم سنتز و هم فعالیت این آنزیم در معرض تنظیم توسط انواع مختلفی از مواد قرار دارد؛ در حضور همین ۵ mM به میزان ۵۰٪ و در غلظت ۲۰ mM آن تمام فعالیت آنزیم مهار می شود. واکنش



شکل ۸۳-۱۹ سنتز δ - آمینولولینیک اسید سنتاز.



شکل ۸۱-۱۹ مسیر سنتز هم. اعداد اشاره به آنزیم‌های هر مرحله دارند که عبارتند از (۱) ALA سنتاز، (۲) ALA دهیدراتاز (پورفوبیلینوژن سنتاز)، (۳) پورفوبیلینوژن دامیناز (هیدروکسی‌متیل‌بیلان سنتاز)، (۴) اوروپورفیرینوژن III سنتاز، (۵) اوروپورفیرینوژن دکربوکسیلاز، (۶) کوپروپورفیرینوژن III اکسیداز، (۷) پروتوپورفیرینوژن IX اکسیداز، و (۸) فروشلاتاز. لیگندهای پیرول نشان داده شده عبارتند از: P = پروپیونیک، A = استیک، M = متیل، و V = وینیل.



شکل ۸۲-۱۹ فعالیت پروتوپورفیرینوژن IX اکسیداز به عنوان نمونه‌ای از تبدیل یک پروتوپورفیرینوژن به یک پورفیرین.

آنزیمی مستلزم ترکیب گلیسین با سوکسینیل کوآ در جهت تولید اسید δ -آمینولولینیک می‌باشد. این واکنش نیاز مطلقاً به پیریدوکسال فسفات دارد. دو ایزوزیم برای ALA وجود دارد؛ تنها mRNA شکل اریتروسیستی یک عنصر پاسخ به آهن (IRE) دارد. جهش در شکل اریتروسیستی منجر به کم‌خونی سیدروبلاستیک می‌شود که در آن آهن اضافی در میتوکندری گلبول‌های قرمز خون در حال نمو وجود دارد، ولی سنتز هم معیوب می‌باشد. این حالت می‌تواند مرتبط با X یا اکتسابی باشد.

اسید آمینولولینیک دهیدراتاز: دومین آنزیم این مسیر، یعنی اسید آمینولولینیک دهیدراتاز (پورفوبیلینوژن سنتاز) از نوع میتوزولی است و متشکل از هشت زیرواحد می‌باشد که تنها چهار مورد آن با سوبسترا تعامل می‌کنند. این پروتئین در تعامل با سوبسترا تولید یک باز شیف می‌کند، ولی در این حالت، گروه ϵ -آمینوی یک ریشه لیزین به کربن کربونیل ملکول سوبسترا اتصال می‌یابد (شکل ۸۴-۱۹). دو ملکول ALA به‌طور غیرقرینه با یکدیگر ترکیب شده و تولید پورفوبیلینوژن می‌کنند که یک ساختمان حلقوی هتروسیلیک با سه زنجیر جانبی دارد که دو زنجیر آن شامل اسید استیک و اسید پروپیونیک می‌باشد. ALA دهیدراتاز یک آنزیم حاوی روی است و حساسیت بسیار زیادی به مهار توسط فلزات سنگین، به خصوص سرب، دارد. یکی از مشخصه‌های مسمویت با سرب، افزایش ALA در غیاب افزایش پورفوبیلینوژن می‌باشد.

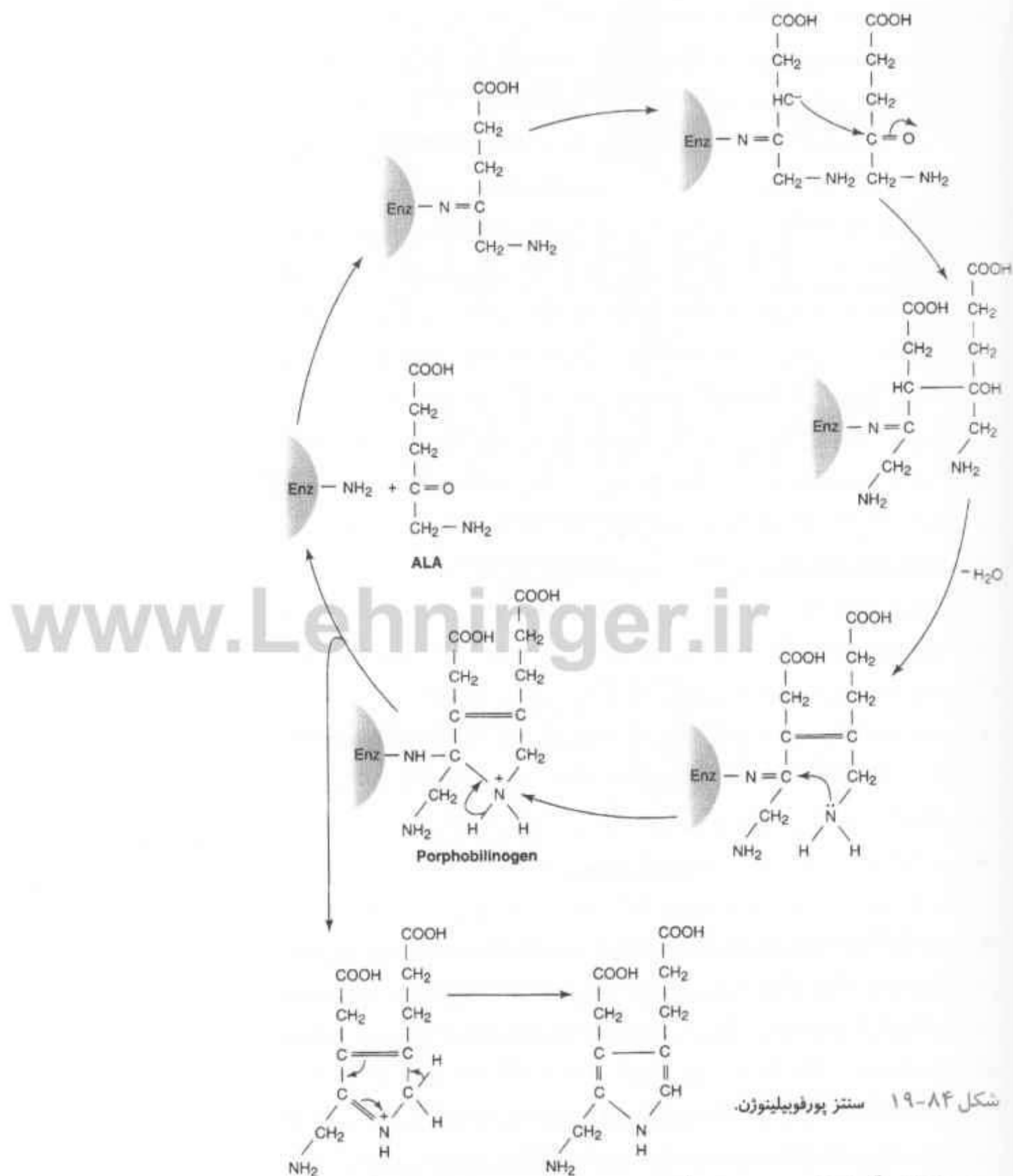
پورفوبیلینوژن دآمیناز و اوروپورفیزینوژن III سنتاز: سنتز حلقه پورفیرینی یک فرایند پیچیده است. یک گروه سولفیدریل بر روی پورفوبیلینوژن دآمیناز (هیدروکسی متیل بیلان سنتاز) (ارتباط بالینی ۲۳-۱۹) از طریق یک واکنش دآمیناسیون، تولید یک پیوند تیواتری با یک ریشه پورفوبیلینوژن می‌کند. بعد از آن، پنج ریشه پورفوبیلینوژن دیگر به‌طور متوالی دآمین شده تا یک اداکت هگزاپیرولی خطی با آنزیم تولید شود. این اداکت به طریق هیدرولیتیک شکسته شده و تولید یک کمپلکس آنزیم-دی‌پیرول‌متان و تتراپیرول خطی هیدروکسی-متیل بیلان می‌شود. حال کمپلکس آنزیم-دی‌پیرول‌متان برای دور بعدی چرخه جهت تولید تتراپیرول دیگر آماده می‌باشد. لذا، دی‌پیرول‌متان کوفاکتور با اتصال کووالان آنزیم می‌باشد.

ارتباط بالینی ۲۳-۱۹

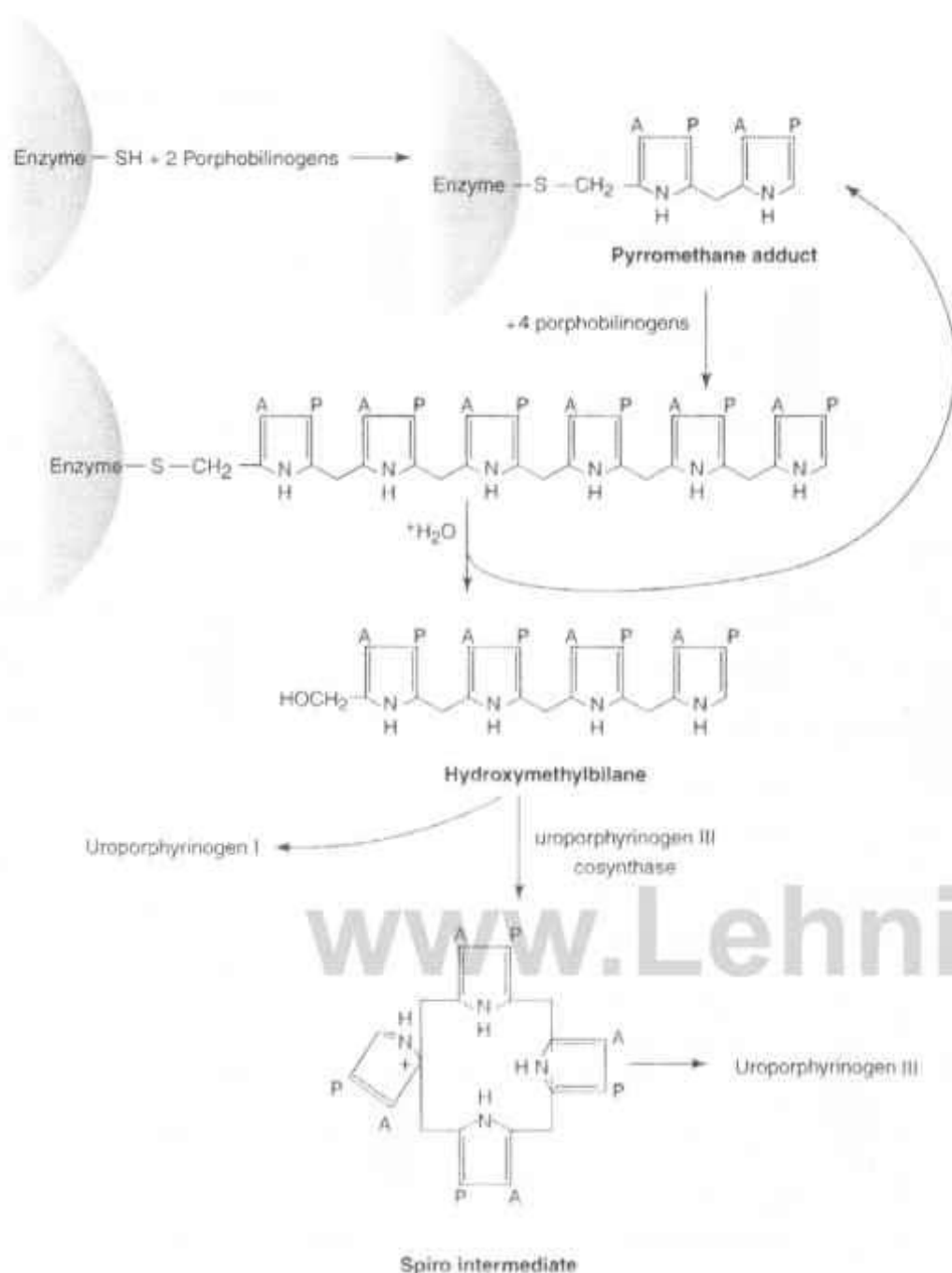
پورفیری حاد متناوب

پورفیری حاد متناوب (AIP) (OMIM ۱۷۶۰۰۰) حاصل جهشی در ژن کدکننده هیدروکسی متیل-بیلان سنتاز (HMBS) می‌باشد که پورفوبیلینوژن دآمیناز (PBGD) نیز نامیده می‌شود. حملات ابتدایی معمولاً بعد از بلوغ رخ داده و اغلب توسط داروهایی نظیر فتوباریتورات‌ها و همچنین الکل و عفونت تشدید می‌شوند. این اثر ناشی از القاء کبدی δ -آمینو-لؤلینات سنتاز می‌باشد. زنان به AIP مستعدتر هستند. AIP با افزایش دفع ادراری پیش‌سازهای HMBS، اسید دلتا-آمینولولینیک (ALA) و پورفو-بیلینوژن (PBG) مشخص می‌شود. AIP به صورت یک صفت اتوزومال غالب به ارث رسیده، لذا حتی هتروزایگوت‌ها ممکن است علائم مربوطه را نشان دهند. تنها حدود ۱۰٪ تا ۲۰٪ حاملین ژن AIP طی عمر خود علامت‌دار می‌شوند. پیشگیری شامل آگاهی‌دادن به اعضای خانواده برای دوری از عوامل تشدیدکننده می‌باشد.

علائم شامل ضعف برجسته در بازوها و پاها، ضربان قلبی قدری سریع، و افزایش متوسط فشار خون می‌باشند. ممکن است حملات زودتر درد شکمی شدید بدون تشخیص وجود داشته باشد. اغلب مقادیر بالای پورفوبیلینوژن در ادرار وجود دارد.



پورفوبیلینوژن دامیناز قادر به بستن حلقه نیست؛ در صورتی که هیچ عامل دیگری وجود نداشته باشد، هیدروکسی متیل بیلان در یک مرحله غیروابسته به آنزیم، به طور خود به خودی بسته شده تا تولید اوروپورفیرینوژن I شود که ساختمانی متشکل از چهار حلقه پیرولی متصل می باشد. هر چند، این دامیناز ارتباط نزدیکی با پروتئین دیگری به نام اوروپورفیرینوژن III



شکل ۸۵-۱۹ سنتز اوروپورفیرینوژن‌های I و III. آنزیم به سایه‌دار، اوروپورفیرینوژن I سنتاز است.

سنتاز دارد که سنتز ایزومر III را هدایت می‌کند. تولید ایزومر اخیر مستلزم یک ترکیب واسطه است که در آن حلقه‌ها تنها از طریق یک اتم اتصال دارند (یک ساختمان spiro) که از هیدروکسی‌متیل‌بیلان تولید می‌شود؛ این موضوع به برعکس شدن یکی از گروه‌های پیرولی کمک می‌کند (شکل ۸۵-۱۹). در غیاب اوروپورفیرینوژن III سنتاز، اوروپورفیرینوژن I به آهستگی سنتز می‌شود؛ در حضور آن، سریعاً ایزومر III سنتز می‌شود. اوروپورفیرینوژن‌ها در هر گروه پیرولی، دو نوع استخلاف دارند. با حرکت در جهت عقربه‌های ساعت حول این حلقه، این استخلاف‌ها می‌توانند آرایش ABABABAB (که در آن A و B متفاوت هستند) را داشته باشند و تولید پورفیرینوژن نوع I کنند و یا آرایش آنها می‌تواند به شکل ABABABBA باشد که مربوط به پورفیرینوژن III می‌باشد. در اصل، دو آرایش دیگر می‌توانند تولید پورفیرینوژن‌های II و IV را کنند و اینها به طریق شیمیایی قابل سنتز هستند؛ هرچند به‌طور

طبیعی وجود ندارند. در انتهای مسیر سنتتیک هم، پروتوپورفیرینوژن و پروتوپورفیرین با سه نوع استخلاف وجود دارند که طبقه‌بندی آنها پیچیده‌تر می‌باشد؛ تنها نوع IX به‌طور طبیعی سنتز می‌شود. یک بیماری نادر ارثی مغلوب، تحت عنوان پورفیری اریتروپویتیک، همراه با حساسیت پوستی زیاد به نور می‌باشد که ناشی از یک اختلال در اوروپورفیرینوژن III سنتز می‌باشد. در اینجا مقادیر زیادی ایزومر نوع I اوروپورفیرینوژن و کوپورفیرینوژن در مغز استخوان سنتز می‌شود.

اوروپورفیرینوژن دکربوکسیلاز: واکنش‌هایی که بر روی گروه‌های جانبی متصل به حلقه تتراپیرولی انجام می‌شوند، نیاز به ترکیبات واسطه‌ای زیرگی تحت عنوان پورفیرینوژنها دارند. با وجود اینکه خصوصیات رزونانس در هر حلقه پیرولی وجود دارد، رزونانس بین گروه‌های حلقه را نشان نمی‌دهند. لذا پورفیرینوژنها ناپایدار بوده و می‌توانند به راحتی، به‌خصوص در حضور نور، به طریق غیرآنزیمی به محصولات پورفیرینی پایدار خود اکسیده شوند. در حالت اخیر، با اکسیداسیون چهار پل متیلنی، رزونانس گروه‌های پیرولی برقرار می‌شود. شکل ۸۲-۱۹ تبدیل آنزیمی پروتوپورفیرینوژن به پروتوپورفیرین را با این مکانیسم اکسیداسیون نشان می‌دهد. این تنها اکسیداسیون آنزیمی یک پورفیرینوژن در انسان است؛ تبدیلات دیگر پورفیرینوژن-پورفیرین به‌طور غیرآنزیمی و توسط نور کاتالیز می‌شوند.

اوروپورفیرینوژن دکربوکسیلاز بر روی زنجیرهای جانبی اوروپورفیرینوژنها اثر کرده تا تولید کوپورفیرینوژنها گردد؛ طی این واکنش گروه‌های اسید استیک دکربوکسیله شده و گروه‌های متیل باقی می‌مانند. این پروتئین تبدیل هر دو ایزومر I و III اوروپورفیرینوژن به کوپورفیرینوژن‌های مربوطه را کاتالیز می‌کند. اوروپورفیرینوژن دکربوکسیلاز توسط املاح آهن مهار می‌شود. از نظر بالینی، شایع‌ترین علت اختلال در پورفیرین‌ها در بیمارانی دیده می‌شود که یک ناهنجاری ژنی برای اوروپورفیرینوژن دکربوکسیلاز دارند که منجر به ۵۰٪ کاهش در فعالیت آنزیم می‌شود. این بیماری که تظاهرات پوستی را عمدتاً به شکل حساسیت به نور نشان می‌دهد، تحت عنوان پورفیری کوتانا تاردا^۱ نامیده می‌شود. این حالت نمایان نمی‌شود، مگر اینکه بیماران داروهایی مصرف کنند که سبب افزایش در سنتز پورفیرین می‌شوند و یا مقادیر زیادی الکل بنوشند. سیروز ناشی از الکل منجر به تجمع آهن می‌شود که بعداً منجر به مهار بیشتر فعالیت اوروپورفیرینوژن دکربوکسیلاز می‌شود. درمان این حالت، دادن خون است.

کوپورفیرینوژن اکسیداز: کوپورفیرینوژن اکسیداز یک آنزیم میتوکندریایی است که برای کوپورفیرینوژن III اختصاصی است. این آنزیم بر روی ایزومر نوع I تأثیر ندارد. کوپورفیرینوژن III وارد میتوکندری شده و به پروتوپورفیرینوژن IX تبدیل می‌شود. یک بیماری ارثی غالب همراه با کمبود این آنزیم منجر به شکلی از پورفیری کبدی ارثی، تحت عنوان کوپورفیری ارثی^۲، می‌گردد.

1. Porphyria cutanea tarda

2. Hereditary coproporphyria

پروتوپورفیرینوژن اکسیداز: آنزیم میتوکندریایی دیگر، تحت عنوان پروتوپورفیرینوژن اکسیداز، پل های متیلنی را اکسیده نموده و تولید پروتوپورفیرین IX می کند که برخلاف سایر پیش-سازهای هم، بسیار نامحلول در آب است. مقادیر مازاد پروتوپورفیرین IX که به هم تبدیل نمی شوند، از طریق سیستم صفراوی به داخل مجرای روده ترشح می گردند. بیماری اتوزومال غالب، پورفیری واریگیت^۱ ناشی از کمبود پروتوپورفیرینوژن اکسیداز می باشد.

فروشلاتاز: آخرین آنزیم مسیر فروشلاتاز است که آهن فرو را در داخل پروتوپورفیرین IX قرار می دهد. اسید آسکوربیک و سیستئین به عنوان مواد احیاءکننده برای فعالیت آن مورد نیاز است. این پروتئین نسبت به اثرات فلزات سنگین، به خصوص سرب، و البته، محرومیت از آهن، حساس می باشد. در این حالات، روی به جای آهن قرار گرفته و تولید یک کمپلکس روی-پروتوپورفیرین IX می کند. برخلاف هم، کمپلکس پروتوپورفیرین IX دارای فلورسانس درخشان بوده و به راحتی در مقادیر کم قابل جستجو می باشد. فروشلاتاز پروکاریوتی فاقد گروه پروستتیک است، در حالی که آنزیم پستانداران حاوی یک گروه Fe_2S_2 می باشد.

ALA سنتاز مرحله محدودکننده سرعت بیوسنتز هم را کاتالیز می کند.

ALA سنتاز مرحله محدودکننده-سرعت سنتز هم را در تمامی بافت ها کاتالیز می کند.

موکسینیل کوآ و گلبین سوبستراهای انواع مختلف واکنش ها هستند. تعدیل فعالیت ALA سنتاز، کمیت سوبستراهایی را تعیین می کند که می بایست وارد مسیر سنتز هم شوند. هم و همین، یک مشتقی اکسیده هم، به عنوان سرکوبگر سنتز ALA و همچنین به عنوان مهارکننده فعالیت آن عمل می کنند. از آنجایی که هم نه شبیه سوبستراها و نه محصولات عمل آنزیم است، احتمال دارد در یک جایگاه آلوستریک عمل کند. تقریباً یک صد دارو و متابولیت مختلف قادر به القاء ALA سنتاز، برخی تا ۴۰ برابر، هستند. اثر عوامل فارماکولوژیکی منجر به خصوصیت بالینی مهمی شده است که در آن وضعیت برخی بیماران مبتلا به برخی انواع پورفیری، به دنبال مصرف نامناسب برخی داروها (برای مثال، باریتورات ها)، تشدید می شود. ALA دهیدراتاز نیز توسط هم مهار می شود؛ ولی این مهار نتیجه فیزیولوژیکی کمی را به دنبال دارد، زیرا فعالیت ALA دهیدراتاز حدوداً ۸۰ برابر بیش از ALA سنتاز است و بنابراین اثرات مهاری هم ابتدا در فعالیت ALA سنتاز منعکس می گردد.

گلوکز یا یکی از متابولیت های نزدیک آن بیوسنتز هم را با مکانیسمی مهار می کند که مستلزم غیرفعال سازی فاکتورهای رونویسی است. این موضوع اهمیت بالینی دارد، زیرا برخی بیماران حالت پورفیری بیک خود را برای اولین بار در زمانی نشان می دهند که مصرف کالری (و بنابراین گلوکز) را بسیار کم می کنند. سایر تنظیم کننده های متابولیسم پورفیرین شامل برخی استروئیدها می باشند. هورمون های استروئیدی (برای مثال، قرص های ضد بارداری خوراکی) دارای یک پیوند دوگانه در حلقه A بین اتم های کربن ۴ و ۵، می توانند توسط دو

1. Variegate

جدول ۲-۱۹ - اختلالات متابولیسم پورفیرین‌ها

آنزیم	سوبسترا	شیوع	نشانه‌ها و علائم	OMIM ^a	پورفیری
ALA سنتاز	گلیسین، سوکسینیل‌کوآ			۱۲۵۲۹۰	در اثر القاء سبب پورفیری می‌شود
ALA دهیدراتاز	D-آمینو-لوولینیک اسید	نادر	نوروپاتی ملایم تا شدید؛ تب متناوب، فشارخون بالا	۱۲۵۲۷۰	کمبود ALA دهیدراتاز
PBG دآمیناز (هیدروکسی متیل بیلان سنتاز)	پورفوبیلینوزن	جزء شایع‌ترین	نوروپاتی ملایم تا شدید؛ تب متناوب، فشار خون بالا و مشکلات معده	۱۷۶۰۰۰	پورفیری حاد متناوب
اوروپورفیرینوزن III سنتاز	هیدروکسی متیل-بیلان	بسیار نادر	بسیار شدید؛ قطع اندام؛ شواهد در اطفال تغییر رنگ صورتی، قرمز یا بنفش ادرار یا کهنه	۶۰۶۹۳۸	پورفیری اریثروپوتیک مادرزادی یا ارثی
اوروپورفیرینوزن III دکربوکسیلاز	اوروپورفیرینوزن III	جزء شایع‌ترین	درماتوپاتی خفیف تا شدید؛ سیدروز؛ کبد	۱۷۶۱۰۰	پورفیری کوتاناتاردا
کوپروپورفیرینوزن III اکسیداز	کوپروپورفیرینوزن III	جزء شایع‌ترین	تب متناوب؛ فشار خون بالا؛ کبد	۱۲۱۳۰۰	کوپروپورفیری
پروتوپورفیرینوزن اکسیداز	پروتوپورفیرینوزن IX	جزء شایع‌ترین	تب متناوب؛ فشار خون بالا؛ درگیری پوستی و عصبی	۱۷۶۲۰۰	پورفیری واریگیت
فروشلاتاز	پروتوپورفیرین IX	کاملاً نادر	درماتوپاتی ملایم تا شدید؛ تب متناوب؛ آسیب کبد؛ سنگ صفراوی	۱۷۷۰۰۰	پروتوپورفیری اریثروپوتیک
بدون آنزیم مشخص		جزء شایع‌ترین	درماتوپاتی در برخی موارد ولی نه در همه؛ معمولاً نوروپاتی؛ تب متناوب متغیر؛ فشار خون بالا		پورفیری مسمومیت
فروشلاتاز؛ ALA دهیدراتاز		فراوان ولی در حال کاهش	همه بافت‌ها		مسمومیت با سرب

^a OMIM: وراثت مندلی آنلاین در انسان. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/Entry#/>

ردوکتاز مختلف احیاء شوند. محصول احیاء 5α ^۱ تأثیر کمی بر بیوسنتز هم دارد؛ هرچند: محصول احیاء 5β به عنوان یک محرک برای سنتز ALA سنتاز عمل می‌کند.

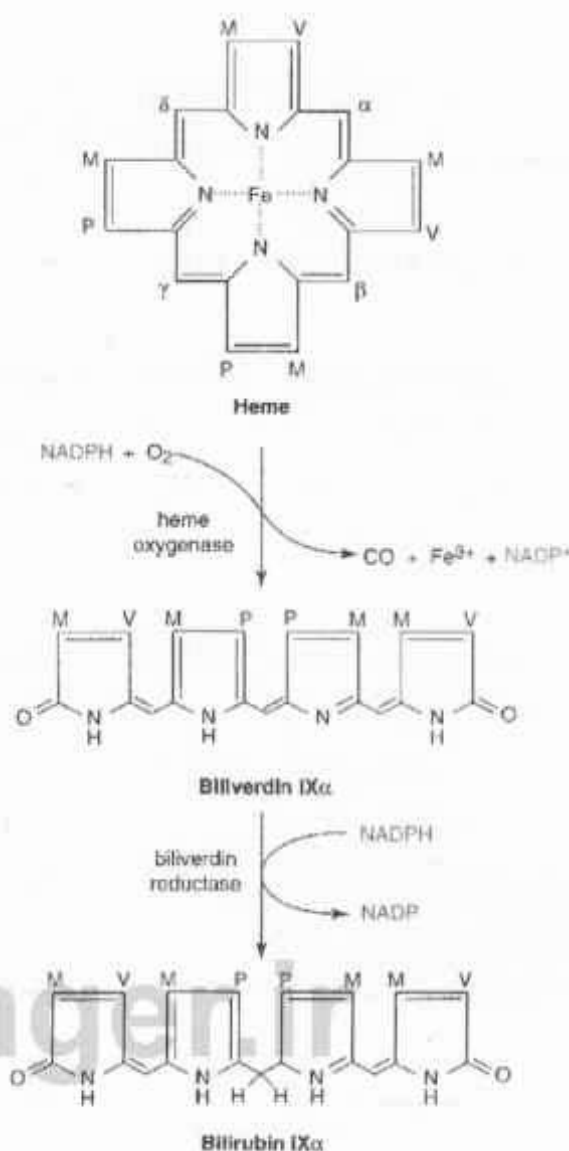
پورفیری‌ها

پورفیری‌ها^۲ خانواده‌ای از بیمارهای بسیار جالب می‌باشند، زیرا نشان داده‌اند که تنظیم بیوسنتز هم پیچیده است. تظاهرات بالینی پورفیری‌های مختلف، تشریح فریبنده‌ای از ناهنجاری‌های تنظیمی بیوشیمیایی و ارتباط آنها با فرایندهای پاتوفیزیولوژی فراهم می‌سازند. جدول ۲-۱۹ برخی خصوصیات پورفیری‌های مختلف را فهرست کرده است.

۸-۱۹ • کاتابولیسم هم

کاتابولیسم پروتئین‌های حاوی هم، دو نیاز میزبان پستاندار را نشان می‌دهد: (۱) راهی برای پردازش محصولات آبگریز تجزیه حلقه پورفیرینی و (۲) احتباس و به حرکت درآوردن اتم آهن به صورتی که بتواند دوباره مورد استفاده قرار گیرد. طول عمر گلبول‌های قرمز خون حدود ۱۲۰ روز است. سلول‌های پیر به واسطه تغییراتی در غشاء‌های خود مورد شناسایی قرار گرفته و توسط سیستم رتیگولوآندوتلیال در محل‌های خارج عروقی بلعیده می‌شوند. زنجیرهای گلوبینی دناتوره شده و هم به داخل سیتوپلاسم آزاد می‌شود. گلوبین به اجزاء اسید آمینه‌ای سازنده خود تجزیه شده تا دوباره برای نیازهای متابولیکی عمومی مورد استفاده قرار گیرند.

شکل ۸۶-۱۹ حوادث مربوط به کاتابولیسم هم را نشان می‌دهد. هم اساساً توسط سیستم آنزیمی شبکه آندوپلاسمی تجزیه می‌شود که نیاز به اکسیژن و NADPH دارد. هم اکسیژناز دو ایزومر دارد؛ نوع I توسط سوپرآکسید می‌شود و نوع II دائمی است. این آنزیم تجزیه پل α -متین را کاتالیز می‌کند که دو ریشه پیرولی حاوی استخلاف‌های وینیلی را به یکدیگر متصل می‌کند. این کربن α -متین به طور کمی به منواکسید کربن تبدیل می‌شود. این تنها منبع درونی منواکسید کربن در انسان است. بیشتر منواکسید کربن از طریق مجرای تنفس دفع می‌شود. اکسیژن موجود در منواکسید کربن و حلقه‌های لاکتامی بیلی‌وردین که جدیداً مشتق‌سازی شده است، مستقیماً از اکسیژن ملکولی می‌آیند. استوکیومتری واکنش نیاز به ۳ مول اکسیژن برای تجزیه هر حلقه دارد. هم اکسیژناز تنها از هم به عنوان سوپرآکسید استفاده می‌کند و احتمالاً آهن در مکانیسم تجزیه نقش دارد. تتراپیرول خطی بیلی‌وردین IX با عمل هم اکسیژناز تولید می‌شود. بیلی‌وردین IX توسط بیلی‌وردین ردوکتاز به بیلی‌روبین IX احیاء می‌شود. مشخص شده است که محصولات حاصل از فعالیت هم اکسیژناز برای سلول اثر حفاظتی دارند (ارتباط بالینی ۱۹-۲۴).



شکل ۸۶-۱۹ تولد بیلی‌روبین از هم. اتم‌های کربن متیلن در هم با حروف یونانی نشان داده شده‌اند.

بیلی‌روبین در کبد به بیلی‌روبین دی‌گلوکورونید کونژوگه می‌شود

بیلی‌روبین از گلبول‌های قرمز پیر و همچنین از نوسازی سایر پروتئین‌های حاوی هم، نظیر سیتوکروم‌ها تولید می‌شود. مطالعات با گلیسین نشاندار به عنوان پیش‌ساز نشان داده‌اند که بعد از تجویز ضربانی این پیش‌ساز، با یک سرعت بسیار زیاد یک بیلی‌روبین نشاندار -زودرس^۱، با یک میزان حداکثر ۱ تا ۳ ساعت، ظاهر می‌شود. میزان بیشتری از بیلی‌روبین بسیار دیرتر و در حدود ۱۲۰ روز بعد ظاهر می‌گردد که انعکاسی از نوسازی هم در گلبول‌های قرمز خون است. بیلی‌روبین نشاندار -زودرس را می‌توان به دو قسمت تقسیم کرد: یک بخش زودرس -زودرس^۲ که انعکاسی از نوسازی پروتئین‌های همی نظیر سیتوکروم‌ها در کبد است،

1. Early-labeled

2. Early-early



نقش حفاظتی هم اکسیژناز برای سلول

منواکسید کربن (CO) و بیلی وردین فقط به عنوان محصولات فرعی فعالیت هم اکسیژناز نیستند. بیلی وردین یک آنتی اکسیدان است و در هنگام القاء هم اکسیژناز توسط استرس، بر این اساس نقش مهمی را ایفاء می کند. CO، همانند اکسید نیتریک (NO) که از نظر ساختمانی شبیه آن است، بر روی عضله صاف عمل کرده و نشان داده شده است که به عنوان یک متسع کننده عروقی دارای اثرات حفاظتی، برای مثال در موارد سکته، است. همانند NO، CO واضحاً از طریق GMP حلقوی عمل می کند. تعامل با NO پیچیده می باشد. گاهی CO مکمل NO است و در موارد دیگر آنتاگونیست آن می باشد. به طور ساده، به نظر می رسد که CO عموماً اثرات حفاظتی دارد، در حالی که NO برحسب شرایط می تواند اثر حفاظتی داشته باشد و یا سبب آسیب سلولی شود. نشان داده شده است که بیلی روپین سبب مهار بیان NO ستاز قابل القاء می شود.

و یک بخش دیررس-زودرس^۱ که نتیجه خونسازی ناقص می باشد. مورد اخیر معیاری از خونسازی غیرمؤثر می باشد و می تواند در حالات بیماری نظیر کم خونی کشنده و تالاسمی ها بسیار قابل توجه باشد. بیلی روپین در سلول های سیستم رتیکولوآندوتلیال، شامل فاگوسیت ها، سلول های کویپر کبد و سلول های موجود در طحال و مغز استخوان تولید می شود (ارتباط بالینی ۱۹-۲۵). در مقادیر pH فیزیولوژیک، بیلی روپین حلالیت کمی در محلول های آبی دارد. در هنگام حمل در گردش خون، بیلی روپین به آلبومین سرم با ثابت پیوستگی بیش از ۱۰^۶ متصل می گردد. آلبومین یک جایگاه با تمایل بالا و یک جایگاه با تمایل کمتر دارد. هرچند، سمیت بیلی روپین (کرنیکتروس^۲) که با انتقال بیلی روپین به لیپیدهای غشایی نمایان می شود، مطرح می نماید که جایگاه دوم به دلیل تمایل ضعیف به شکل مؤثری در حمل بیلی روپین نقش ندارد. بیلی روپین از آلبومین جدا شده و توسط سلول های کبدی با استفاده از یک مکانیسم انتقالی برداشت می شود. در داخل سلول، بیلی روپین به دو پروتئین، شامل پروتئین Y سیتوزولی (گلوکوتایون S-ترانسفراز B، لیگاندین نیز نامیده می شود) و پروتئین Z سیتوزولی (که پروتئین اتصال اسید چرب^۳ [FABP] نیز نامیده می شود)، اتصال می یابد. اتصال بیلی روپین به این پروتئین ها مانع برگشت آن به خارج سلول می شود. لیگاندین خالص شده است و مشخص شده که دو زیرواحد (۲۲ kDa و ۲۷ kDa) دارد. استوکیومتری اتصال به صورت یک ملکول بیلی روپین به هر ملکول لیگاندین کامل است. در داخل سلول کبدی، زنجیرهای جانبی بیلی روپین کونژوگه شده تا تولید یک دی گلو-کوروئید شود (ارتباط بالینی ۱۹-۲۶ و شکل ۸۷-۱۹). در این واکنش از اوریدین دی فسفو-گلوکوروئید حاصل از اکسیداسیون اوریدین دی فسفوگلوکز استفاده می شود. در صفرای طبیعی، دی گلوکوروئید شکل اصلی بیلی روپین ترشحی است، و میزان منوگلوکوروئید و یا سایر اداکت های گلیکوزیدی کم می باشد. بیلی روپین دی گلوکوروئید نسبت به بیلی روپین آزاد حلالیت بسیار بیشتری در آب دارد و بنابراین عمل ترانسفراز سبب تسهیل در دفع

1. Late-early

2. Kerücterus

3. Fatty-acid-binding protein



همولیز ایزوایمیون نوزادان (OMIM ۱۱۱۶۸۹)

این نوزادان معمولاً طبیعی به نظر می‌رسند؛ هرچند بیلی روبین غیرکونژوگه موجود در خون طناب نافی، به دلیل شروع همولیز توسط آنتی بادی‌های مادری، تا 4 mg/dL افزایش دارد. طی دو روز بعد میزان بیلی روبین سرم افزایش می‌یابد که تداوم همولیز ایزوایمیون را نشان می‌دهد که منجر به یرقان، بزرگی کبد و طحال، آسیت، و خیز می‌شود. در صورت عدم درمان، نشانه‌های آسیب سیستم عصبی مرکزی می‌تواند به وجود آید که همراه با لتارژی (کاهش سطح هوشیاری همراه با خواب‌آلودگی)، هیپوتونی (کاهش تون عضلات اسکلتی)، حالت اسپاسم، و مشکل تنفسی می‌باشد که سندروم کرونیکتوس را تشکیل می‌دهند.

درمان مستلزم تعویض خون با خون کاملی است که از نظر سرولوژیکی هم با خون نوزاد و هم سرم مادر سازگار باشد. این سازگاری برای پیشگیری از همولیز سلول‌های انتقال یافته لازم است. درمان‌های دیگر شامل نوردرمانی خارجی می‌باشد که سبب تسهیل در تجزیه بیلی روبین می‌شود. این مشکل را می‌توان با تجویز گلوبولین ضد Rh به مادران Rh منفی درمان نمود. این آنتی-بادی‌ها گلوبول‌های قرمز جنینی را شناسایی نموده و با مسدودسازی آنتی‌ژن‌های Rh، سبب تخریب آنها بدون تحریک پاسخ ایمنی در مادر می‌شوند.

زنان باداراز Rh منفی که جنین Rh مثبت دارند، تولید آنتی‌بادی‌هایی ضد فاکتور Rh می‌کنند. این آنتی‌بادی‌ها از عرض جفت عبور کرده و سبب لیز گلوبول‌های قرمز خون می‌شوند. معمولاً این موضوع اهمیت بالینی زیادی ندارد، مگر در حدود یک سوم بارداری‌های Rh مثبت که در آنها مادر قبلاً تماس آنتی‌ژنیکی به واسطه نوزادان قبلی داشته باشد. مطالعات قبل از تولد، وجود آنتی‌بادی‌های IgG مادری ضد گلوبول‌های قرمز Rh مثبت را آشکار می‌کنند که نشانه Rh مثبت جنین می‌باشد. از آزمایش DNA می‌توان برای تعیین نوع RhD (گروه خونی رزوس، آنتی‌ژن D) در نمونه پرزهای کوریونیک یا سلول‌های آمنیوتیک استفاده کرد. اخیراً روش ایمن‌تری برای تشخیص وضعیت RhD ابداع شده است. فناوری PCR را می‌توان برای ازدیاد DNA سلول‌های جنینی در گردش خون مادر به کار برد که نیاز به روش‌های تهاجمی‌تر را برطرف می‌سازد. آسیب ناشی از رزوس در زمان تولد آغاز می‌شود. انتقال جفتی بیلی روبین با دفع از طریق کبد مادر انجام می‌شود. به دلیل اینکه آنزیم‌های کبدی متابولیسم بیلی روبین در نوزاد به طور ضعیفی بیان می‌شوند، نوزادان ممکن است قادر به دفع مقادیر زیاد بیلی روبینی نباشند که می‌تواند از تجزیه گلوبول‌های قرمز حاصل شود. در زمان تولد



کمبود بیلی روبین UDP-گلوکورونیل ترانسفراز

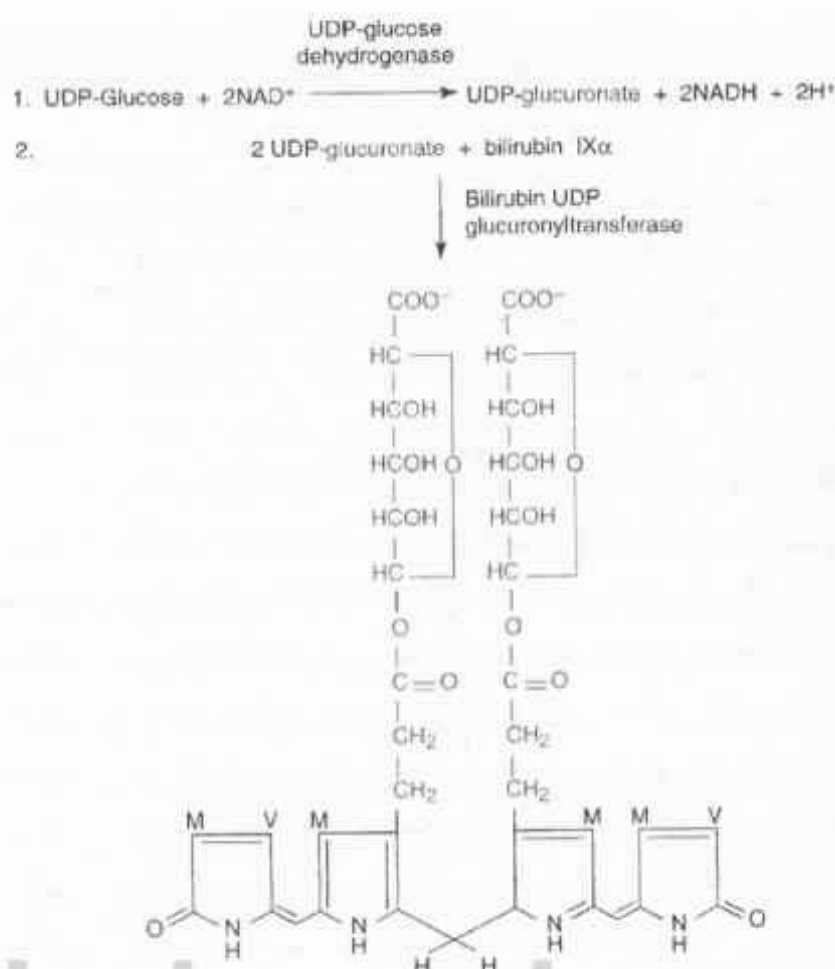
کمبود ترانسفراز، سندروم ژیلبرت^۱ (مقادیر متوسط بیلی روبین)، هر دو به درمان با فنوباریتال پاسخ می‌دهند. بیش از ۴۰ جهش متفاوت شرح داده شده است و مقادیر بیلی روبین خون از بیماری به بیمار دیگر متفاوت است. در برخی موارد، بیلی روبین آزاد بسیار کمی وجود دارد و این ناشی از سرعت پایین تولید بیلی روبین می‌باشد. اثربخشی درمان با فنوباریتال براساس توانایی این دارو در القاء UDP-گلوکورونیل ترانسفراز می‌باشد.

سه نوع جهش می‌تواند منجر به کمبود بیلی روبین UDP-گلوکورونیل ترانسفراز (OMIM ۱۹۱۷۴۰) شود. هر سه مورد در ژن UGT1A1 (UDP-گلوکورونیل ترانسفراز 1A1) قرار دارند و هر کدام دارای عاقبت متفاوتی هستند. جهشی که منجر به کمبود کریگلر-تیجر نوع I می‌شود، تولید حالتی همراه با مقادیر بسیار پایین بیلی روبین دی‌گلوکورونید در خون می‌کند و برخلاف انواع دیگر، نوع I به درمان با فنوباریتال پاسخ نمی‌دهد. سندروم کریگلر-تیجر نوع II که منجر به مقادیر بالای بیلی روبین آزاد و نوع سوم

1. Crigler-Najjar

2. Gilbert syndrome

بیلی روبین به داخل صفرا می‌شود. جذب بیلی روبین دی‌گلوکورونید از مخاط روده ضعیف است. ریشه‌های گلوکورونید توسط هیدرولازهای باکتریایی در انتهای ایلئوم و روده بزرگ



www.Lehninger.ir

شکل ۸۷-۱۹ بیوسنتز بیلی روبین دی گلوکورونید

آزاد می شوند؛ بیلی روبین آزاد شده به تراپیروزول های خطی بیرنگی به نام اوروبیلینوژن ها احیا می شود؛ سپس خود اوروبیلینوژن ها به محصولات رنگی تحت عنوان اوروبیلین ها اکسیده می شوند که به داخل مدفوع دفع می گردند. کسر کوچکی از اوروبیلینوژن در انتهای ایلئوم و روده بزرگ جذب شده و توسط سلول های کبدی برداشت و دوباره به داخل روده ترشح می شود. وقتی در برخی بیماری ها اوروبیلینوژن به مقادیر زیادی بازجذب می شود، کلیه به عنوان یک راه اصلی دفع آن عمل می کند (یک نگاه دقیق تر ۷-۱۹).

در حالت طبیعی، غلظت بیلی روبین پلاسمایی ۰.۳-۱.۰ mg/dL می باشد و تقریباً تمامی آن از نوع غیرکونژوگه می باشد (ارتباط بالینی ۲۷-۱۹). بیلی روبین کونژوگه تحت عنوان بیلی روبین مستقیم مورد اشاره قرار می گیرد، زیرا به راحتی می تواند با املاح دیازونیوم جفت شده و تولید رنگ های آزو در واکنش وان دن برگ^۱ مستقیم کند. بیلی روبین غیرکونژوگه اتصال غیرکووالان به آلبومین دارد، و تا زمانی که با افزودن یک حلال آلی نظیر اتانل آزاد نشود، در واکنش شرکت نمی کند. این واکنش بیلی روبین غیرمستقیم یا بیلی روبین غیرکونژوگه را اندازه گیری می کند. بیلی روبین غیرکونژوگه آنقدر محکم به آلبومین و لیپیدها اتصال می یابد که آزادانه در داخل پلاسما انتشار نیافته و بنابراین در داخل ادرار ظاهر نمی شود. این بیلی

اوروکروم

اوروکروم نام ابتدایی بود که به این رنگدانه داده شد، زیرا معتقد بودن به ادرار رنگ می دهد. هم اکنون مشخص شده است که چندین رنگدانه مرتبط مسئول ایجاد رنگ ادرار هستند و به همین دلیل این نام ابتدایی کمتر به کار می رود. رنگ زرد ادرار به دلیل وجود اوروبیلین ها، به خصوص D-اوروبیلین، L-اوروبیلین، I-استرکوبیلین، و احتمالاً رنگدانه های دیگر است. اوروبیلین ها متشکل از چهار حلقه پیرولی تغییر یافته هستند که توسط پل های متیلنی بیکدیگر اتصال دارند.



افزایش بیلی روبین کونژوگه سرم

افزایش بیلی روبین کونژوگه سرم با بیماری کبدی یا صفراوی در ارتباط است. در انسداد مجرای صفراوی ساده پیچیده نشده، جزء اصلی بیلی روبین سرمی افزایش یافته، شکل دی گلوکوروئیدی است که توسط کبد به داخل بخش عروقی آزاد می شود. بیماری مجرای صفراوی ممکن است خارج کبدی یا داخل کبدی باشد که مورد ابتدایی همراه با درگیری کانالیکول های صفراوی داخل کبدی است.

ترکیبات آگریز تمایل به غشاء دارند و بنابراین وارد سلول ها می شوند. برای برداشت این ترکیبات، کانال های غشایی وابسته به ATP آنها را به داخل گردش خون پمپ می کنند که در آنجا می توانند به آلبومین سرمی اتصال یافته و به کبد بروند. این پمپ ها در ابتدا در موارد شیمی درمانی سرطان شرح داده شدند که در آنها عوامل معمولاً آگریز هستند و با غلظت بالا مورد استفاده قرار می گیرند. نوعی مقاومت به درمان به دلیل افزایش فعالیت این پمپ ها در سلول های توموری یافت شده است که غلظت داخل سلولی دارو را کاهش می دهند. براین اساس، این پمپ ها را MRPs (پروتئین های مقاومت چنددارویی) (OMIM ۶۰۱۱۰۷) نامیدند. حداقل شش نوع شناخته شده است. خصوصیت آگریزی سبب کاهش نیاز به یک پمپ اختصاصی برای هر کدام از ترکیبات می شود، زیرا برداشت از یک محیط

آبی رقیق یک موضوع جزئی است، برعکس ترکیبات آبدوست که برای آنها لازم است کانال ها بسیار اختصاصی تر باشند. MRP ها همچنین در جهت انتقال ترکیبات آگریز فیزیولوژیک نظیر استروئیدها از غده آدرنال و بیلی روبین از سلول های کبدی به داخل صفرا عمل می کنند. سندروم دووین-جانسون^۲ یک بیماری اتوزومال مغلوب است که مستلزم نقصی در مکانیسم ترشحی کبد می باشد. دفع از سلول های کبدی به داخل کانالیکول ها وابسته به MRP 2 می باشد. در سندروم دووین-جانسون جهش هایی در این پروتئین (cMOAT، انتقال دهنده آنیون آلی چندویژگی کانالیکولی^۳) رخ می دهد. دفع انواع مختلفی (ولی نه تمامی) از آنیون های آلی از طریق مجرای صفراوی تحت تأثیر قرار می گیرد. احتباس رنگدانه ملاتین-مانند در کبد در این ناهنجاری منجر به یک رنگ قهوه ای-تیره مشخص در این عضو می شود. ناهنجاری ارثی دوم همراه با افزایش میزان بیلی روبین کونژوگه سرم، سندروم روتور^۴ می باشد. در این بیماری که کمتر مورد شناسایی قرار گرفته است، در کبد رنگدانه ای تولید نمی شود.

1. Multidrug resistance proteins
2. Dubin-Johnson syndrome
3. Canalicular multispecific organic anion transporter
4. Rotor syndrome

روبین تمایل بالایی برای لیپیدهای غشایی دارد که منجر به اختلال در عملکرد غشاء سلول، به خصوص در سیستم عصبی، می شود. برعکس، بیلی روبین کونژوگه نسبتاً در آب محلول است و افزایش بیلی روبین کونژوگه منجر به افزایش دفع ادراری همراه با یک رنگ زرد-قهوه ای شدید می شود. رسوب بیلی روبین کونژوگه و غیرکونژوگه در پوست و سفیدی چشم سبب رنگ زرد تا زرد-سبز در بیماران مبتلا به یرقان می گردد.

شکل سوم بیلی روبین پلاسمایی تنها در بیماری سلول کبدی دیده می شود که در آن بخشی از بیلی روبین آنقدر محکم به آلبومین سرمی اتصال می یابد که با استفاده از تکنیک های معمول از آن جدا نشده و معتقدند اتصال کووالان با این پروتئین دارد. در برخی موارد، تا ۹۰٪ بیلی روبین کل می تواند به این شکل با اتصال کووالان باشد.

کبد طبیعی ظرفیت بالایی برای کونژوگه کردن و ترشح بیلی روبین دریافتی دارد. لذا هیپر بیلی روبینمی ناشی از افزایش تخریب هم (ارتباط بالینی ۲۵-۱۹ را ببینید)، مثلاً در کم خونی های همولیتیک، به ندرت منجر به افزایش میزان بیلی روبین به بیش از ۵ mg/dL می شود، مگر اینکه اختلال در عملکرد کبد وجود داشته باشد (ارتباط بالینی ۲۶-۱۹ را ببینید).

لذا افزایش قابل توجه بیلی روبین غیرکونژوگه اساساً انعکاسی از انواع بیماری های کبدی، شامل انواع ارثی و اکتسابی، می باشد.

افزایش بیلی روبین کونژوگه در پلاسما با بیماری کبدی و یا مجرای صفراوی در ارتباط است. در انسداد صفراوی ساده پیچیده نشده، جزء اصلی شکل دی گلوکورونیدی است که توسط کبد به داخل بخش عروقی آزاد می شود. بیماری مجرای صفراوی ممکن است خارج کبدی یا داخل کبدی باشد که در حالت اخیر شامل درگیری مجاری صفراوی داخل کبدی است.

همولیز داخل عروقی نیاز به زباله رویی آهن دارد

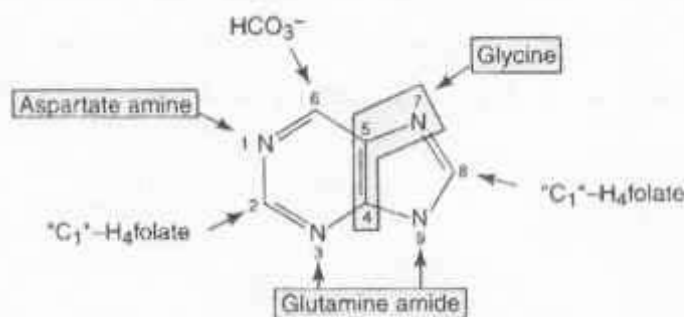
در برخی بیماری ها، تخریب گلبول های قرمز خون در قسمت داخل عروقی، به جای سلول های آندوتلیال خارج عروقی، رخ می دهد. در هنگام تخریب داخل عروقی، ورود هموگلوبین و هم آزاد به داخل پلاسما می تواند منجر به افزایش دفع آنها از طریق ادرار و در نتیجه از دست رفتن مقدار قابل توجهی آهن شود. برای پیشگیری از این رخداد، پروتئین های پلاسمایی اختصاصی در مکانیسم های زباله رویی^۱ دخالت دارند. ترانسفرین به آهن آزاد اتصال یافته و بنابراین امکان ورود آن به داخل سلول را فراهم می سازد. هموگلوبین آزاد، بعد از اکسیژناسیون در مویرگ های ریوی، به دایمرهای $\alpha\beta$ تفکیک شده که به گروهی از پروتئین های پلاسمایی، هاپتوگلوبین ها، اتصال می یابد که تمایل بالایی برای این دایمر اکسی هموگلوبین دارند. از آنجایی که دایمر اکسی هموگلوبین در حالات فیزیولوژیک به دایمر تفکیک نمی شود، به هاپتوگلوبین نیز اتصال نمی یابد. دو دایمر α ، β - اکسی هموگلوبین به یک ملکول هموگلوبین اتصال می یابد. هاپتوگلوبین ها α_2 - گلوبولین هایی هستند که در کبد سنتز می شوند. این پروتئین ها شامل دو جفت زنجیر پلی پپتیدی (α زنجیر سبک تر و β زنجیر سنگین تر) هستند. زنجیرهای α و β از یک پلی پپتید واحد مشتق می شوند که به دو زنجیر متفاوت می شکند. زنجیرهای β گلیکوپروتئین های ۳۹ kDa با ساختمان ثابت هستند؛ زنجیرهای α چند نوع می باشند. زنجیرهای هاپتوگلوبین از طریق پیوندهای دی سولفیدی موجود در بین زنجیرهای α و β و بین دو زنجیر α به یکدیگر اتصال دارند.

کمپلکس هموگلوبین - هاپتوگلوبین آنقدر بزرگ است که از میان گلومرول های کلیه عبور نمی کند. هموگلوبین آزاد (که در توپول های کلیه و ادرار ظاهر می شود) تنها زمانی به دنبال همولیز داخل عروقی وجود خواهد داشت که میزان آن از ظرفیت اتصال هاپتوگلوبین موجود در گردش خون فراتر رود. هم موجود در هموگلوبین نسبتاً در برابر فعالیت هم اکسیژناز پایدار است، در حالی که ریشه های هم موجود در دایمر $\alpha\beta$ هموگلوبین متصل به هاپتوگلوبین بسیار حساس هستند.

اندازه گیری میزان سرمی هاپتوگلوبین از نظر بالینی به عنوان معیاری از شدت همولیز داخل عروقی مورد استفاده قرار می گیرد. بیمارانی که همولیز داخل عروقی وسیعی دارند،



متابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی



۲۰-۱ • مقدمه ۱۰۷۶

۲۰-۲ • فعالیت‌های متابولیکی نوکلئوتیدها ۱۰۷۷

۲۰-۳ • ۵' - فسفوریبوزیل - ۱ - پیروفسفات و گلوتامین در سنتز از ابتدا نوکلئوتیدها ۱۰۷۸

۲۰-۴ • سنتز نوکلئوتیدهای پورینی ۱۰۸۱

۲۰-۵ • GTP پیش‌ساز تراهایدروبیوپترین است ۱۰۸۹

۲۰-۶ • اسید اوزیک محصول انتهایی تجزیه پورین‌ها در انسان است ۱۰۸۹

۲۰-۷ • متابولیسم نوکلئوتیدهای پیریمیدینی ۱۰۹۳

۲۰-۸ • تولید داکسی‌ریبونوکلئوتیدها ۱۰۹۸

۲۰-۹ • تجزیه نوکلئوتیدهای پیریمیدینی ۱۱۰۱

۲۰-۱۰ • نوکلئوزید و نوکلئوتید کینازها ۱۱۰۳

۲۰-۱۱ • آنزیم‌های متابولیزه‌کننده نوکلئوتیدها به عنوان تابعی از چرخه سلولی ۱۱۰۳

۲۰-۱۲ • سنتز کوآنزیم‌های نوکلئوتیدی ۱۱۰۵

۲۰-۱۳ • عوامل شیمی‌درمانی که با

متابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی و

پیریمیدینی تداخل می‌کنند ۱۱۰۶

ارتباط بالینی

۲۰-۱ • جهش‌های حذف - عملکرد در

فسفوریبوزیل پیروفسفات سنتتاز ۱ (PRPS1)، سندروم Arts ۱۰۷۹

۲۰-۲ • نقص ۱۰۸۰

۲۰-۳ • سندروم لیش - تبهان ۱۰۸۷

۲۰-۴ • افزایش فعالیت ۵' - نوکلئوتیداز سیتوزولی ۱۰۹۲

۲۰-۵ • بیماری‌های نقص ایمنی همراه با نقص در تجزیه نوکلئوتیدهای

پورینی ۱۰۹۳

۲۰-۶ • سندروم لیز تومور (TLS) ۱۰۹۴

۲۰-۷ • اوروتیک اسیدوری ارثی ۱۰۹۶

۲۰-۸ • سندروم آنسفالوپاتی عصبی -

گوارشی میتوکندریایی (MNGIE) ۱۱۰۴

مفاهیم کلیدی

• سنتز هر دو نوکلئوتید پورینی و پیریمیدینی نیاز به اسیدهای آمینه اختصاصی، تراهایدروفولات، ۵- فسفوریبوزیل - ۱ - پیروفسفات (PRPP) دارد. IMP پیش‌سازی برای سنتز AMP و GMP است. سنتز شدیداً از طریق کنترل آلواستریک مراحل متعددکننده موجود در مسیرهای مجزا تنظیم می‌شود.

• نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی برای بسیاری از فعالیت‌های سلولی شامل سنتز DNA و RNA مورد نیاز می‌باشند. نوکلئوتیدهای موجود در سلول با سنتز از ابتدا و بازیافت نوکلئو بازها یا نوکلئوتیدهای از قبل تشکیل شده تأمین می‌شوند.

- داکسی ریبونوکلوئیدها با احیاء ریبونوکلوئید $5'$ - دی فسفات تولید می شوند.
- سنتز داکسی تیمیدیلات نیاز به N^5 ، N^1 - متیلن تراهایدروفولات دارد.
- PRPP برای مسیر بازیافت مورد نیاز می باشد. در انسان اسید اوریک محصول انتهایی تجزیه پورین ها و اسید β - آمینوایزوبوتیریک محصول انتهایی تجزیه نوکلئوتید تیمیدینی است.
- نوکلئوتید کینازها سبب تبدیل نوکلئوزید $5'$ - منوفسفات ها به نوکلئوزید $5'$ - دی فسفات ها و نوکلئوزید $5'$ - دی فسفات ها به نوکلئوزید $5'$ -
- تری فسفات ها می شوند.
- نقص یا تغییر در متابولیسم نوکلئوتیدها منجر به مشکلات بالینی مشخصی نظیر نقرس، سندروم لیش - نیهان و کمبودهای ایمنی می شوند. مهارکننده های مراحل اختصاصی سنتز نوکلئوتیدها، داروهای ضدتومور مؤثری هستند.
- FAD، NAD و کوآنزیم آ که کوآنزیم های حیاتی در متابولیسم هستند، در سلول های پستانداران سنتز می شوند.

۱-۲۰ • مقدمه

تفاوت های قابل توجهی بین متابولیسم نوکلئوتیدها در باکتری ها و سلول های پستانداران وجود دارد و حتی این تفاوت بین انسان و حیوانات نیز دیده می شود. بحث این فصل محدود به متابولیسم نوکلئوتیدها در سلول های پستانداران می باشد و در صورت نیاز به متابولیسم نوکلئوتیدها در انسان پرداخته می شود.

نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی در فعالیت های سلولی متعدد مهمی شرکت دارند. مقادیر سلولی نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی به واسطه مسیرهای سنتز از ابتدا^۱ و واکنش های «بازیافت»^۲ حفظ می شوند. اسیدهای آمینه، CO_2 ، تراهایدروفولات «یک کربنه» و ریبوز $5'$ - فسفات به عنوان منابع اتم های کربن، نیتروژن و اکسیژن عمل می کنند. غلظت های داخل سلولی نوکلئوتیدها از طریق آنزیم های تحت تنظیم آلوستریک موجود در مسیرهای مربوطه به دقت کنترل می شوند. محصولات انتهایی نوکلئوتیدی به عنوان افکتور عمل کرده و مراحل کلیدی مربوطه را در این مسیرها تنظیم می کنند. $2'$ - داکسی ریبونوکلوئیدها که برای همانندسازی DNA لازم هستند، مستقیماً از ریبونوکلوئیدها تولید می شوند و تولید آنها نیز به دقت توسط نوکلئوتیدهای نوکلئوزید $5'$ - تری فسفات تنظیم می شود که به عنوان افکتورهای مثبت و منفی عمل می کنند. علاوه بر تنظیم متابولیسم نوکلئوتید از طریق تنظیم آلوستریک، غلظت آنزیم های کلیدی موجود در مسیرهای متابولیکی مربوطه طی چرخه سلولی تغییر داده می شود و بسیاری از افزایش ها در فعالیت آنزیمی اختصاصاً طی اواخر فاز G_1 / ابتدای S، درست قبل از همانندسازی DNA، انجام می شوند.

اهمیت هر دو مسیر سنتز از ابتدا و بازیافت با این واقعیت آشکار می شود که بیماری ها و سندروم های ناشی از نقص در هر کدام از این مسیرها وجود دارند. این موارد شامل نقرس^۳ (نقص در سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی)، سندروم لیش - نیهان^۴ (نقص در بازیافت نوکلئوایز پورینی)، اسیدوری اوریک (نقص در سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پیریمیدینی) و بیماری های نقص ایمنی (نقص هایی در تجزیه نوکلئوزید پورینی) می باشند. از آنجایی که سنتز نوکلئوتید برای همانندسازی DNA و سنتز RNA در سلول های در حال تقسیم لازم

1. De novo 2. Salvage 3. Gout 4. Lesch-Nyhan syndrome

جدول ۱-۲۰ • فعالیت نوکلئوتیدها

فعالیت	مثال‌های انتخابی
۱. متابولیسم انرژی	ATP (انقباض عضلانی؛ انتقال فعال؛ شیب‌های یونی؛ و دهنده فسفات)
۲. واحدهای منومری اسیدهای نوکلئیک	NTPs و dNTPs (سویستراهایی برای RNA و DNA)
۳. مدیاتورهای فیزیولوژیک	آدنوزین (جریان خون کرونری)؛ ADP (تجمع پلاکتی)؛ cAMP و cGMP (پیام‌های دوم)؛ تبدیل پیام از طریق پروتئین‌های اتصال GTP
۴. فعالیت پیش‌سازی	GTP (ایجاد کلاهک در mRNA)؛ تراهدروبیوتترین (هیدروکسیلاسیون اسیدهای آمینه آروماتیک)
۵. اجزاء کوآنزیمی	NAD, FAD, FMN و کوآنزیم A
۶. ترکیبات واسطه فعال‌شده	UDP-گلوتامیل (گلیکوژن)؛ CDP-کولین (فسفولیپیدها)؛ SAM (متیلاسیون)؛ PAPS (سولفاسیون)
۷. افکتورهای آلوتریک	ATP (افکتور منفی PFK-1)؛ AMP (افکتور مثبت فسفوریلاژ b)؛ dATP (افکتور منفی ریبونوکلوئوتید ردوکتاز)

است، داروهایی که مسیرهای از ابتدا سنتز نوکلئوتیدها را مسدود می‌کنند، به‌طور موفقیت‌آمیزی به‌عنوان ضد تومور و عوامل ضد ویروسی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. ساختمان، شیمی و خصوصیات نوکلئوبازها، نوکلئوزیدها و نوکلئوتیدها در ضمیمه آورده شده است.

۲-۲۰ • فعالیت‌های متابولیکی نوکلئوتیدها

نوکلئوتیدها و مشتقات آنها نقش‌های مهم و متنوعی را در متابولیسم سلولی بازی می‌کنند. نوکلئوتیدهای متعدد متفاوتی در سلول‌های پستانداران وجود دارند. برخی از اینها نظیر ATP و NAD با غلظت‌های میلی مولار وجود دارند، در حالی که نوکلئوتیدهای دیگر نظیر dATP و AMP حلقوی به غلظتی با بزرگی به مراتب کمتر وجود دارند. فعالیت‌های مربوط به نوکلئوتیدها در جدول ۱-۲۰ همراه با چند مثال خلاصه شده‌اند.

توزیع نوکلئوتیدها براساس نوع سلول متفاوت است

ترکیبات پورینی و پیریمیدینی اصلی موجود در سلول‌ها شامل مشتقات ۵' - نوکلئوتید می‌باشند که در میان آنها بیشترین غلظت را ATP دارد. توزیع نوکلئوتیدهای مختلف در سلول‌ها براساس نوع سلول متفاوت است. در گلبول‌های قرمز خون، غلظت نوکلئوتیدهای آدنینی مختلف به مراتب بیش از نوکلئوتیدهای گوانینی، سیتوزینی و اوراسیلی می‌باشد؛ در بافت‌های دیگری نظیر کبد، یک طیف کامل نوکلئوتیدها وجود دارد که شامل NAD^+ ،

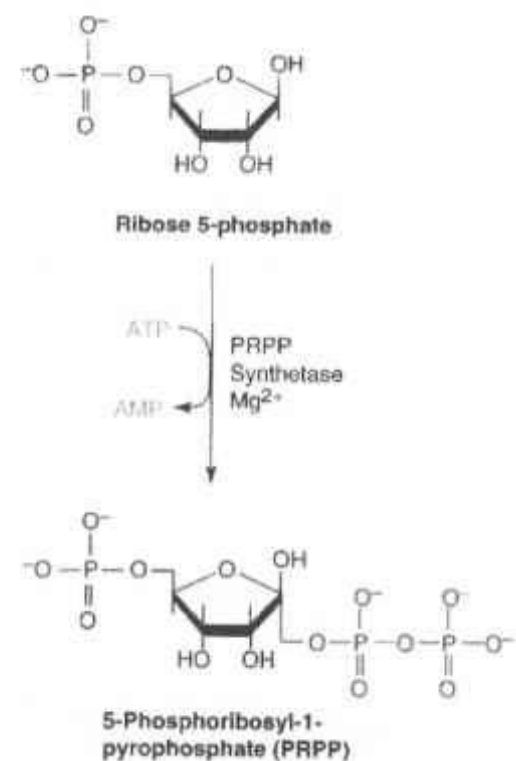
NADH، UDP-گلوتامیک و UDP-گلوتامیک اسید نیز می‌باشد. در سلول‌هایی که عملکرد طبیعی دارند، نوکلئوزید ۵' -تری فسفات‌ها غالب هستند، در حالی که در سلول‌های هیپوکسیک غلظت نوکلئوزید ۵' -منوفسفات‌ها و نوکلئوزید ۵' -دی فسفات‌ها افزایش قابل توجهی پیدا می‌کند. نوکلئوبازهای آزاد، نوکلئوزیدها، نوکلئوزید ۲' - و ۳' -تری فسفات‌ها، و بازهای تغییر یافته موجود در سیتوزول نشانه‌ای از محصولات تجزیه نوکلئوتیدها یا اسیدهای نوکلئیک داخلی و خارجی هستند.

غلظت ریبونوکلوئوتیدهای موجود در سلول‌ها به مراتب بیش از غلظت ۲' - داکسی - ریبونوکلوئوتیدها می‌باشد. برای مثال، غلظت ATP در سلول‌های توموری اریلیش^۱ برابر ۳۶۰۰ pmol در هر ۱۰^۶ سلول، در مقایسه با غلظت dATP برابر ۴ pmol در ۱۰^۶ سلول، می‌باشد. هر چند، در هنگام همانندسازی DNA، غلظت dATP و سایر داکسی ریبونوکلوئوزید ۵' -تری فسفات‌ها به میزان قابل توجهی افزایش یافته تا نیاز به سوپسترا برای همانندسازی DNA را برطرف کنند. در سلول‌های طبیعی، غلظت کل نوکلئوتیدها اساساً ثابت می‌باشد. لذا غلظت کل AMP به همراه ADP و ATP ثابت باقی می‌ماند، ولی امکان ایجاد تغییرات قابل توجهی در غلظت هر کدام از اینها وجود دارد، به طوری که بر حسب وضعیت انرژی سلول، نسبت ATP به (ATP+ADP+AMP) تغییر می‌کند. همین وضعیت در خصوص NAD⁺ و NADH صادق می‌باشد. غلظت کل NAD⁺ و NADH به طور طبیعی در یک محدوده غلظتی نسبتاً باریک، ثابت می‌باشد. در نتیجه وقتی با شروع به افزایش میزان NADH، غلظت NAD⁺ به همان میزان در داخل سلول کاهش می‌یابد. اساس این غلظت ثابت نوکلئوتیدها این است که تحت شرایط طبیعی، مسیرهای سنتز از ابتدا و بازیافت برای نوکلئوتیدها، نوکلئوزیدها و نوکلئوبازها تحت کنترل بسیار سختی قرار دارند.

۳-۲۰ • ۵' -فسفوریبوزیل-۱-پیروفسفات و گلوتامین در سنتز از ابتدا نوکلئوتیدها

۵' -فسفوریبوزیل-۱-پیروفسفات

ریبوز ۵-فسفاتی که در مسیر پنتوز فسفات و یا از فسفرولی نوکلئوتیدها حاصل می‌شود، ۵' -فسفوریبوزیل-۱-پیروفسفات (PRPP) مورد نیاز مسیرهای از ابتدا و بازیافتی نوکلئوتیدها را تأمین می‌کند. واکنشی که توسط PRPP سنتتاز کاتالیز می‌شود، در شکل ۱-۲۰ نشان داده شده است. در شرایط طبیعی، این واکنش تحت کنترل شدید قرار دارد. خصوصیات PRPP سنتتاز در جدول ۲-۲۰ فهرست شده‌اند. یک حالت نادر ولی شدید بالینی وجود دارد که در یک خانواده هلندی مستند شده است و در آن فعالیت ۵-فسفوریبوزیل پیروفسفات سنتتاز (PRS1) از دست رفته می‌باشد (ارتباط بالینی ۱-۲۰). از طرف دیگر، مقادیر زیاد PRPP در نقرس همکاری دارد (ارتباط بالینی ۲-۲۰). مقادیر PRPP نه تنها



شکل ۱-۲۰ سنتز PRPP.

1. Ehrlich tumor cells

آبشار بالینی ۱-۲۰

جهش‌های حذف-عملکرد در

فسفوریبوزیل پیروفسفات سنتتاز ۱

Arts: سندروم (PRPS1)

سندروم Arts یک بیماری ژنتیکی بسیار نادر است که در نتیجه جهش در فسفوریبوزیل پیروفسفات سنتتاز (PRPS1) به وجود می‌آید که نتیجه آن از دست رفتن فعالیت PRPS1 می‌باشد. این سندروم وابسته به X است و کودکان مبتلا از عقب‌ماندگی ذهنی، نمو حرکتی با تأخیر و آتروفی بینایی رنج می‌برند. در بیمارانی که مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، حداقل دو جهش بدمعنی مورد شناسایی قرار گرفته است. مشکلات بالینی احتمالاً نتیجه کمبود سنتز نوکلئوتیدهای پورینی است. هیپوگزانتین در ادرار قابل جستجو نبوده و کاهش اسید اوریک سرمی وجود دارد. سندروم Arts کاملاً در مقابل حالتی قرار می‌گیرد که در آن فعالیت PRPS1 افزایش یافته و افزایش تولید نوکلئوتیدهای پورینی به همراه حالت بالینی نقرس وجود دارد.

جدول ۲-۲۰ • خصوصیات ۵- فسفوریبوزیل ۱- پیروفسفات سنتتاز

۱. تهیه ریبوز از گلوکز ۶- فسفات از طریق مسیر پنتوز فسفات.
۲. نیاز مطلق برای فسفات معدنی؛ منحنی ۷ در مقابل $[P_i]$ سیگموئیدی است.
۳. مهار توسط 2,3-DPG و سایر نوکلئوتیدها.
۴. ADP یک مهارکننده رقابتی ATP است.
۵. ۲، ۳- بیس فسفولیگرات یک مهارکننده رقابتی ریبوز ۵- فسفات است.

جدول ۳-۲۰ • واکنش‌ها و مسیرهای نیازمند ۵- فسفوریبوزیل ۱- پیروفسفات

PRPP + glutamine \rightarrow S-phosphoribosylamine + glutamate + P_i	۱. سنتز از ابتدای نوکلئوتیدهای پورینی
PRPP + hypoxanthine (guanine) \rightarrow IMP (GMP) + P_i	۲. بازیافت بازهای پورینی
PRPP + adenine \rightarrow AMP + P_i	۳. سنتز از ابتدای نوکلئوتیدهای پیریمیدینی
PRPP + orotate \rightarrow OMP + P_i	۴. بازیافت بازهای پیریمیدینی
PRPP + uracil \rightarrow UMP + P_i	۵. سنتز NAD
PRPP + nicotinate \rightarrow nicotinate mononucleotide + P_i	
PRPP + nicotinamide \rightarrow nicotinamide mononucleotide + P_i	
PRPP + quinolate \rightarrow nicotinate mononucleotide + P_i	

برای سنتز از ابتدا نوکلئوتیدها، بلکه همچنین برای بازیافت نوکلئوبازها و سنتز NAD مورد نیاز می‌باشد. جدول ۳-۲۰ واکنش‌ها و مسیرهای نیازمند PRPP را فهرست کرده است.

گلوتامین

اسید آمینه گلوتامین با وجود اینکه به عنوان یک اسید آمینه ضروری در نظر گرفته نمی‌شود، سوبسترای مهمی برای پنج واکنش اختصاصی در سنتز از ابتدا نوکلئوتیدها می‌باشد. این واکنش‌ها در جدول ۴-۲۰ خلاصه شده‌اند. در صورتی که غلظت گلوتامین کمتر از میزان مورد نیاز برای اشباع می‌بود، منبع محدود گلوتامین موجود در سرم یا سلول‌ها می‌توانست به میزان زیادی بر روی سرعت سنتز نوکلئوتیدها تأثیر بگذارد. این به نوبه خود می‌توانست اثرات شدیدی بر توانایی یک سلول در سنتز RNA یا DNA در زمان همانندسازی سلول داشته باشد.

سنتز از ابتدای کلی نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی به ترتیب در سطح PRPP

جدول ۴-۲۰ • واکنش‌های نیازمند گلوتامین برای سنتز نوکلئوتیدها

۱. سنتز نوکلئوتیدهای پورینی
 - (a) گلوتامین PRPP آمیدوترانسفراز
 - (b) ۵' - فسفوریبوزیل فورمیل گلیسینامید سنتتاز
 - (c) GMP سنتتاز
۲. سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی
 - (a) کریامیل فسفات سنتتاز II
 - (b) CTP سنتتاز

نقرس

نقرس با افزایش غلظت اسید اوریک خون و ادرار به دلیل انواع مختلفی از ناهنجاری‌های متابولیکی حاصل می‌شود که شامل تولید بیش از حد نوکلئوتیدهای پورینی یا کاهش دفع اسید اوریک می‌باشند. به نظر می‌رسد که نقرس یک مشکل رو به رشد برای سلامتی است که با شیوه زندگی و افزایش سن در ارتباط است. بسیاری از علائم بالینی همراه با افزایش غلظت اسید اوریک به دلیل حلالیت بسیار ضعیف اسید اوریک در محیط آبی رخ می‌دهد. کریستال‌های اورات سدیم در مفاصل اندام‌ها و در بافت بینابینی کلیه رسوب می‌کنند. این حوادث سبب آغاز عوارض می‌شوند. هیپراوریسمی حاصل از افزایش تولید اسید اوریک از طریق مسیر از ابتدا را می‌توان از هیپراوریسمی حاصل از بیماری کلیوی یا افزایش مرگ سلولی (برای مثال، افزایش تجزیه اسیدهای نوکلئیک حاصل از اشعه درمانی یا شیمی درمانی سرطان) تمایز داد. با خوراندن ^{15}N -گلیسین به بیماری که مقادیر زیاد اسید اوریک را تولید می‌کند، اسید اوریکی که از طریق ادرار دفع می‌شود، غنی از ^{15}N در محل نیتروژن ۷ اسید اوریک می‌باشد. برعکس، بیماری که مقادیر زیاد اسید اوریک را تولید نمی‌کند، ^{15}N را در اسید اوریک دفعی تغلیظ نمی‌کند.

مطالعات انجام شده بر روی بیماری‌هایی که مبتلا به نقرس هستند، نشان می‌دهند افزایش تولید اسید اوریک می‌تواند به دلیل نقص‌های متابولیکی متعدد و ناهمگن باشد. در برخی موارد، نقص‌های بیوشیمیایی به شکل واضحی مشخص نشده‌اند. برخی موارد نقص‌های بیوشیمیایی منتهی به افزایش سنتز نوکلئوتیدهای پورینی عبارتند از: (۱) افزایش فعالیت PRPP سنتاز (OMIM ۳۰۰۶۶۱) که منجر به افزایش غلظت PRPP داخل-سلولی می‌شود که خود به عنوان افکتور مثبت گلوتامین PRPP آمیدو-ترانسفراز منجر به افزایش جریان در مسیر از ابتدا می‌گردد، زیرا فعالیت این مرحله کنترل‌کننده-سرعت به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد. (۲) در کاهش نسبی فعالیت HGPRTase (OMIM ۳۰۸۰۰۰) به دو دلیل مسیر سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی افزایش می‌یابد. یکی کاهش بازیافت هیپوگزانتین و گوانین، و دیگری عدم مصرف PRPP توسط HGPRTase. PRPP HGPRTase ای که توسط HGPRTase مصرف نمی‌شود، می‌تواند فعالیت گلوتامین-PRPP آمیدوترانسفراز را افزایش دهد. با کاهش بازیافت هیپوگزانتین و گوانین، IMP و GMP از طریق این مسیر تولید نمی‌شوند، لذا تنظیم مرحله PRPP آمیدوترانسفراز توسط IMP و GMP

به عنوان افکتورهای منفی مختل می‌گردد. (۳) کمبود گلوکز ۶-فسفاتاز (بیماری فون ژیرکه، بیماری ذخیره‌ای گلیکوژن نوع I ۲۳۲۲۰۰ OMIM) اغلب همراه با هیپراوریسمی و نقرس نیز می‌باشد، زیرا با از دست رفتن فعالیت گلوکز ۶-فسفاتاز، گلوکز ۶-فسفات بیشتری وارد مسیر پنتوز فسفات می‌شود. در نتیجه، ریبوز ۵-فسفات بیشتری تولید شده که خود با افزایش مقادیر داخل سلولی PRPP سبب افزایش تحرک فعالیت PRPP آمیدوترانسفراز می‌شود. به نظر می‌رسد افزایش مقادیر PRPP در هر صورت برای تضعیف تنظیم سنتز نوکلئوتید پورینی توسط IMP، AMP و GMP در مرحله PRPP آمیدوترانسفراز کافی می‌باشد.

این مثال‌ها نشان می‌دهند که عوامل افزایش دهنده مرحله محدودکننده-سرعت سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی منجر به افزایش تولید اسید اوریک می‌شود. تحت شرایط طبیعی، افزایش سنتز نوکلئوتیدهای پورینی تنها برای رفع نیازهای سلولی به نوکلئوتیدهای پورینی برای سنتز RNA و DNA می‌باشد.

رهیافت‌های مختلفی برای درمان نقرس وجود دارند. اینها شامل استفاده از کلسی سبن (عامل ضد میتوز)، داروهای اوریکوزوریک (برای افزایش دفع کلیوی اسید اوریک)، و آلپورینول می‌باشند. آلپورینول و متابولیت آن، یعنی آلوگزانتین، مهارکننده‌های مؤثر گزانتین اکسیدوردوکتاز هستند و سبب کاهش میزان اسید اوریک می‌شوند. در افراد با تولید بالای اسید اوریک که فقط دچار کمبود نسبی فعالیت HGPRTase هستند، درمان آلپورینولی سبب مهار گزانتین اکسیدوردوکتاز می‌شود که نتیجه آن افزایش غلظت هیپوگزانتین و گزانتین می‌باشد که می‌توانند از طریق HGPRTase در جهت تولید IMP و XMP بازیافت شوند. با این واکنش‌ها PRPP مصرف شده و تولید نوکلئوتیدهای پورینی می‌شود که PRPP آمیدو-ترانسفراز را مهار می‌کنند. اثر کلی درمان آلپورینولی، کاهش هم تولید اسید اوریک و هم سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی در افراد مبتلا به کمبود نسبی HGPRTase می‌باشد. هرچند، جمعیتی از بیماران وجود دارند که به درمان آلپورینولی متداول پاسخ نمی‌دهند و به عنوان مقاوم به درمان در نظر گرفته می‌شوند. مطالعات جهت درمان این بیماران با استفاده از پلی اتیلن گلیکول-اوریکاز (PEG-اوریکاز) نو ترکیب در حال پیشرفت است که به طریق آنزیمی اسید اوریک را به آلانئوین تبدیل می‌کند که یک ترکیب به مراتب محلول‌تر از اسید اوریک است و به راحتی دفع می‌شود.

آمیدوترانسفراز و کریامیل فسفات سنتاز (CPS II) شدیداً تنظیم می‌شود. تنظیم CTP

سنتاز برای حفظ نسبت مناسب UTP به CTP سلولی در سلول‌ها بسیار مهم است.

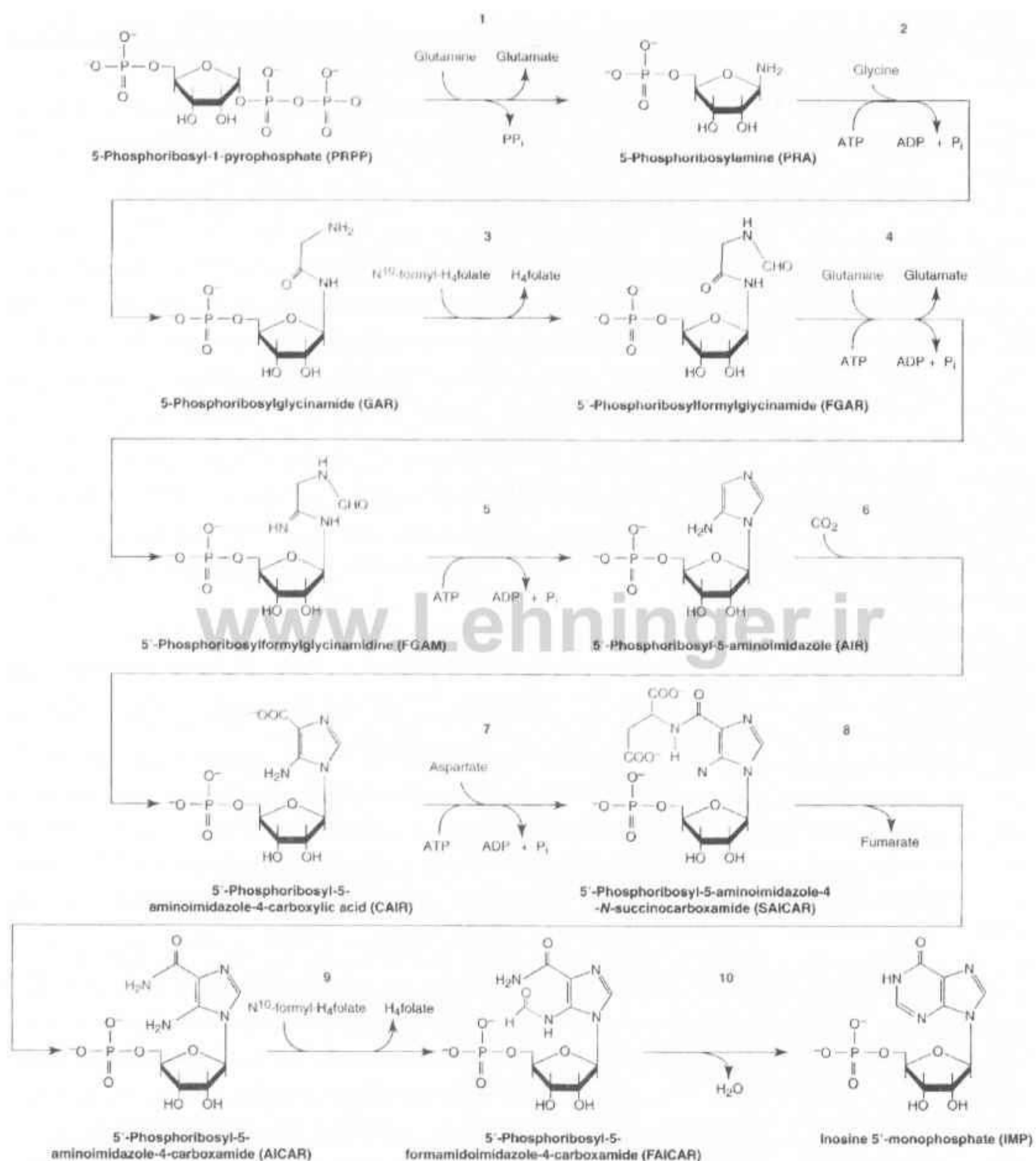
۴-۲۰ • سنتز نوکلئوتیدهای پورینی

مسیرهای سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی در سلول‌های پستانداران از اسیدهای آمینه به عنوان دهنده‌های کربن و نیتروژن استفاده می‌کنند. با وجود اینکه تمامی آنزیم‌های مسیر نوکلئوتید پورینی در داخل سیتوزول قرار دارند، آنزیم‌های سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی در داخل سیتوزول و میتوکندری قرار دارند. هر دوی این انواع نوکلئوتیدها ریبوز ۵-فسفات را از PRPP دریافت می‌کنند و هر دو مسیر تحت تنظیم ظریف قرار دارند. از انرژی حاصل از هیدرولیز ATP برای انجام چندین واکنش استفاده می‌شود. در کل، براساس میزان ATP مصرفی به ازاء هر مول نوکلئوتید سنتز شده، مسیرهای از ابتدا گران هستند. تمامی آنزیم‌های درگیر در سنتز نوکلئوتیدهای پورینی در داخل سیتوزول قرار دارند. ولی تمامی سلول‌ها (برای مثال، گلبول‌های قرمز) قابلیت سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی را ندارند. در مسیر از ابتدا، مجموعه‌ای از واکنش‌ها به سنتز IMP منتهی می‌شوند که به عنوان پیش‌ساز مشترک سنتز هر دو نوکلئوتید آدنوزین ۵'-منوفسفات (AMP) و گوانوزین ۵'-منوفسفات (GMP) عمل می‌کند. این مسیر شدیداً توسط AMP، GMP و IMP تنظیم می‌شود؛ با وجود اینکه IMP محصول انتهایی است، به‌طور طبیعی به میزان زیادی در شرایط هوازی یافت نمی‌شود.

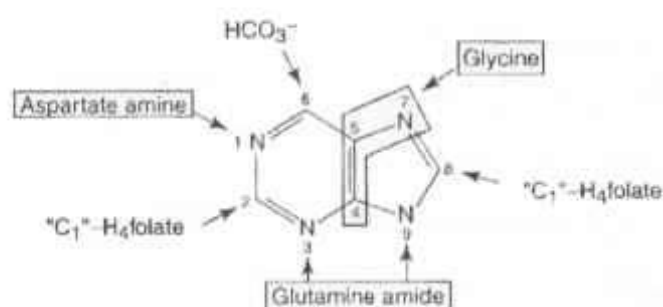
www.Lehninger.ir

تولید IMP

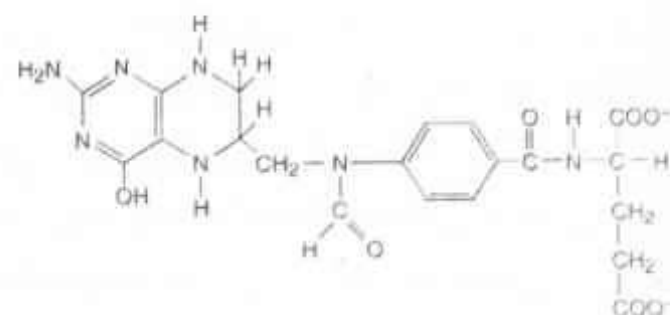
تولید IMP در شکل ۲-۲۰ نشان داده شده است. لازم است چند نکته در این مسیر مورد تأکید قرار گیرند: ۵'-فسفوریبوزیل-۱-پیروفسفات (PRPP) از ریبوز ۵-فسفات سنتز می‌شود که اساساً در مسیر پنتوز فسفات تولید می‌شود؛ برای سنتز هر مول IMP معادل ۶ مول ATP مصرف می‌شود؛ تولید ۵-فسفوریبوزیل آمین (اولین مرحله)، مرحله متعهدکننده و تنظیمی است. در هنگام تولید ۵-فسفوریبوزیل آمین، پیوند N-C ای تولید می‌شود که نهایتاً پیوند N-گلیکوزیدی نوکلئوتید پورینی خواهد بود؛ هیچ مرحله‌ای تنظیمی بین تولید ۵-فسفوریبوزیل آمین و IMP وجود ندارد؛ و تتراهیدروفولات به عنوان یک حامل یک کربنه (N^1 -فرمیل تتراهیدروفولات، شکل ۳-۲۰) در این مسیر عمل می‌کند. ذکر این نکته مهم است که در واکنش‌های ۳ و ۹ تتراهیدروفولات تنها به عنوان یک حامل یک کربنه عمل کرده و مجدداً تولید می‌شود. فسفوریبوزیل-۵-آمینوایمیدازول کربوکسیلاز یک کربوکسیلاز غیر-وابسته به بیوتین است که واکنش استفاده از CO_2 برای تولید کربن ۶ حلقه را کاتالیز می‌کند. فعالیت‌های آنزیمی کاتالیزکننده مراحل متعدد مسیر، در دومن‌های مجزای پروتئین‌های چندکاره^۱ قرار دارند. (۱) فعالیت‌های ۵'-فسفوریبوزیل گلیسینامید سنتاز (مرحله ۲)، ۵'-فسفوریبوزیل گلیسینامید ترانس فرمیلاز (مرحله ۳)، و ۵'-فسفوریبوزیل آمینوایمیدازول



شکل ۲-۲ ستیز از ابتدای ریبونوکلوئیدهای پورینی. آنزیم‌های کانالیزکننده واکنش‌ها عبارتند از (۱) گلوتامین PRPP آمیدوترانسفراز، (۲) GAR سنتتاز، (۳) GAR ترانس فرمیلراز، (۴) FGAM سنتتاز، (۵) AIR سنتتاز، (۶) AIR کریکسیلاز، (۷) SAICAR سنتتاز، (۸) آدیلوسوکسینات لیاز، (۹) AICAR ترانس فرمیلراز، و (۱۰) IMP سیکلوهدرولاز.



شکل ۲۰-۴ منابع اتم‌های کربن و نیتروژن در حلقه پورینی. C4، C5 و N7 از گلیسین، N3 و N9 از گلوتامین، C2 و C8 از N^5,CH_4 -folate، C1 از آسپارات، و C6 از CO_2 .



شکل ۲۰-۳ ساختمان N^{10} -فرمیل تتراهیدروفولات ($H_4folate$).

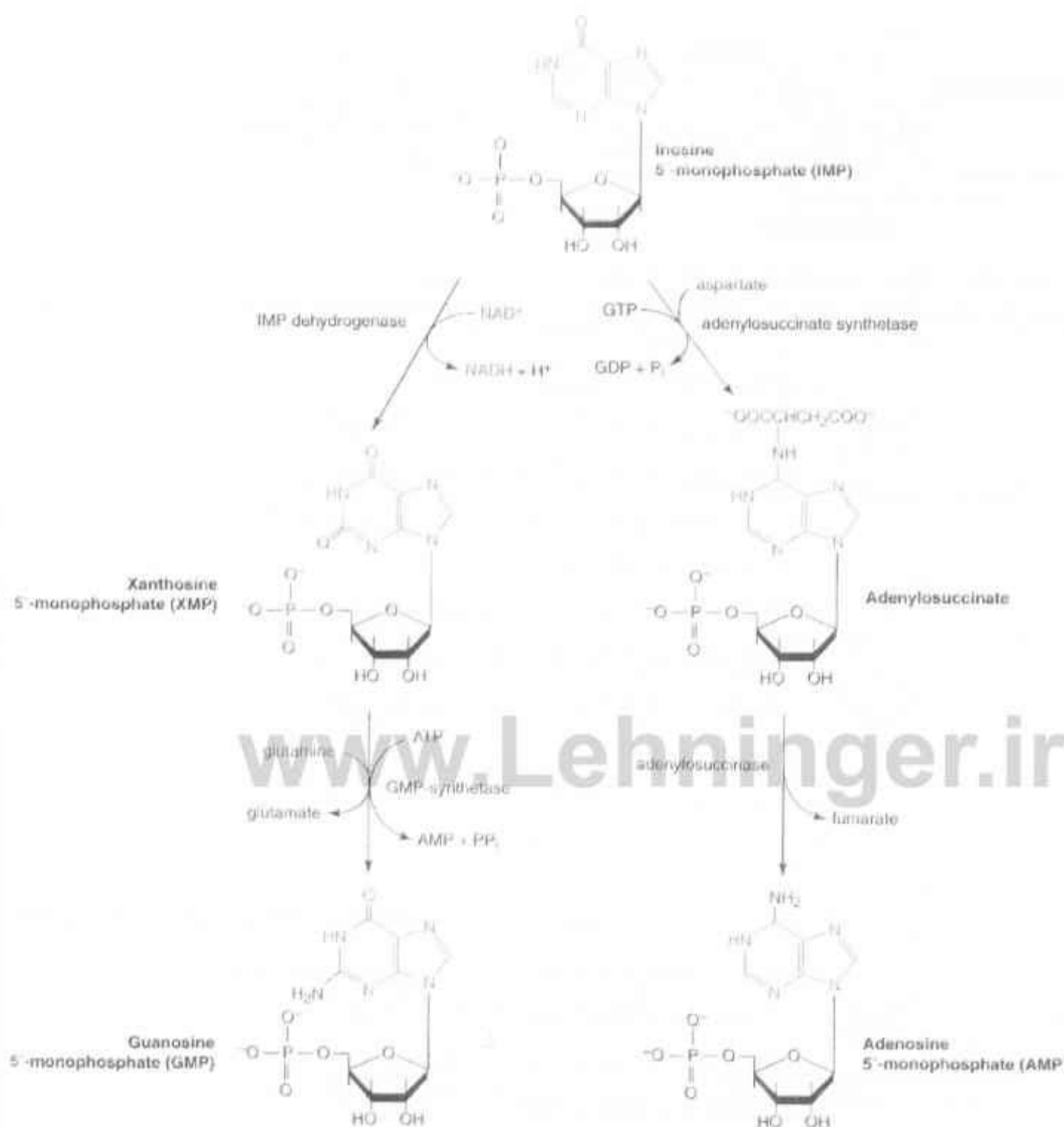
سنتتاز (مرحله ۵)، بخش‌هایی از یک پروتئین سه‌گانه را تشکیل می‌دهند. (۲) فعالیت‌های ۵' - فسفوریبوزیل آمینوایمیدازول کربوکسیلاز (مرحله ۶) و ۵' - فسفوریبوزیل - ۴ - (N-سوکسینوکربوکسامید) - ۵ - آمینوایمیدازول سنتتاز (مرحله ۷) بر روی یک پروتئین دوگانه قرار دارند. (۳) فعالیت‌های ۵' - فسفوریبوزیل - ۴ - کربوکسامید - ۵ - آمینوایمیدازول ترانس - فرمیللاز (مرحله ۹) و IMP سیکلوهایدرولاز (مرحله ۱۰) بر روی یک پروتئین دوگانه قرار دارند. به‌طور خلاصه، سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی نیاز به اسیدهای آمینه به‌عنوان دهنده کربن و نیتروژن، CO_2 به‌عنوان دهنده کربن، و واحدهای یک کربنه انتقالی توسط تتراهیدروفولات دارد. همکاری این منابع در تشکیل حلقه پورینی در شکل ۲۰-۴ نشان داده شده است. چندین اسید آمینه شامل سرین، گلیسین، تربیتوفان و هیستیدین می‌توانند واحدهای یک کربنه را در اختیار تتراهیدروفولات قرار دهند (ص ۱۴۳۵) و لذا ممکن است در قرارگیری کربن ۲ و کربن ۸ حلقه پورینی نقش داشته باشند.

IMP پیش‌ساز مشترکی برای AMP و GMP است

IMP که به‌عنوان اولین زیبونوکلئوتیدی است که در مسیر از ابتدا تولید می‌شود، پیش‌ساز برای سنتز AMP و GMP می‌باشد (شکل ۲۰-۵). AMP و GMP توسط نوکلئوزید ۵' - منوفسفات کینازها و نوکلئوزید ۵' - دی‌فسفات کینازها به ترتیب به ATP و GTP تبدیل می‌شوند که محدودکننده - سرعت نیستند. تبدیل IMP به AMP و GMP طوری تنظیم می‌شود که نسبت‌های سلولی مناسب نوکلئوتیدهای آدنینی و گوانینی حفظ می‌گردند. تولید GMP از IMP نیاز به ATP به‌عنوان منبع انرژی دارد، در حالی که تولید AMP از IMP نیازمند GTP به‌عنوان منبع انرژی است. این ارتباط متقابل سبب تضمین این واقعیت می‌شود که در هنگام کافی بودن ATP، سنتز GMP از IMP صورت می‌گیرد و در زمان کافی بودن GTP، آنگاه AMP از IMP سنتز می‌گردد.

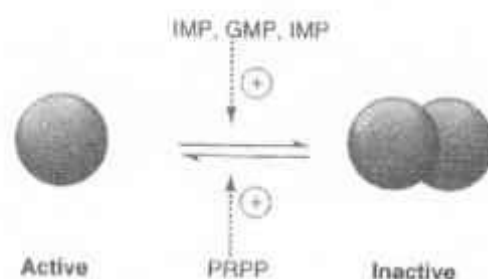
سنتز نوکلئوتیدهای پورینی شدیداً تحت تنظیم قرار دارد

مرحله متعهدکننده یک مسیر متابولیکی عموماً محل اصلی تنظیم است. در مسیر سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی، تولید ۵ - فسفوریبوزیل آمین از گلوتامین و ۵ - فسفوریبوزیل - ۱ -

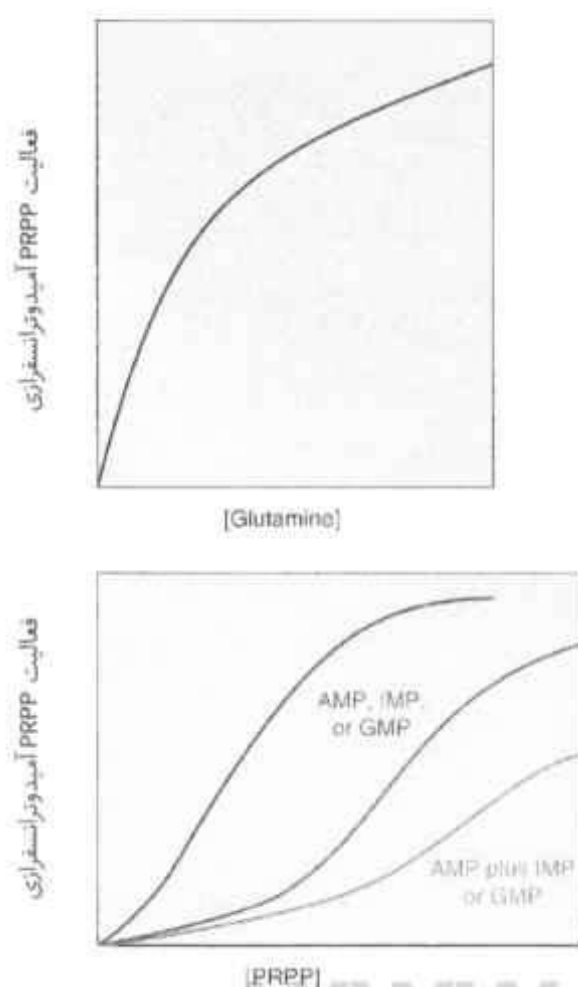


شکل ۵-۲۰ تولید AMP و GMP از نقطه شاخه IMP.

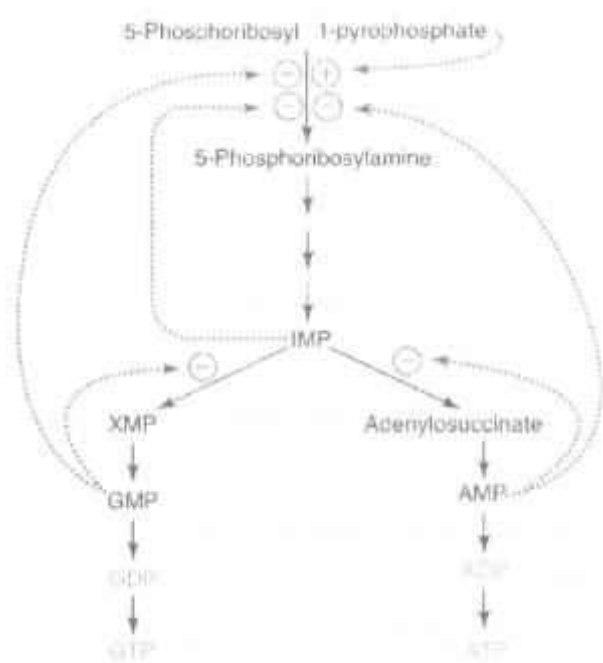
پیروفسفات (PRPP) مرحله متعهدکننده برای تولید IMP می‌باشد. آنزیم کاتالیزکننده این واکنش، یعنی PRPP-آمیدوترانسفراز، محدودکننده-سرعت است و به طریق آلوستریک توسط محصولات انتهایی مسیر مهار می‌شود. IMP، GMP و AMP به عنوان افکتورهای منفی PRPP آمیدوترانسفراز عمل می‌کنند، در حالی که PRPP یک افکتور مثبت می‌باشد. گلوتامین PRPP آمیدوترانسفراز یک منومر ۱۳۵ kDa است. در حضور IMP، AMP یا GMP، آنزیم تولید دimer کرده که فعالیت به مراتب کمتری دارد، در حالی که در حضور PRPP تعادل به سمت تولید شکل منومری فعال آنزیم است (شکل ۶-۲۰).



شکل ۶-۲۰ اثرات تعدیل‌کننده‌های آلوستریک بر روی اشکال ملکولی PRPP آمیدوترانسفراز.



شکل ۲۰-۷ فعالیت گلوتامین PRPP آمیدوترانسفراز به عنوان تابعی از گلوتامین یا غلظت‌های PRPP.



شکل ۲۰-۸ تنظیم سنتز نوکلئوتیدهای پورینی.

آنزیم جداشده از بافت‌های انسانی، جایگاه‌های اتصال به نوکلئوتید مجزایی دارد. یکی از جایگاه‌ها به‌طور اختصاصی به نوکلئوتیدهای اکسی‌پورین (IMP، XMP و GMP) اتصال می‌یابد، در حالی که جایگاه دیگر به‌طور اختصاصی به نوکلئوتیدهای آمینوپورینی (AMP) متصل می‌شود. وقتی AMP و GMP (یا IMP) به‌طور همزمان وجود دارند، فعالیت آنزیم به‌طریق سینرژستیک به‌واسطه ترکیبی از یک نوکلئوتید اکسی و یک نوکلئوتید آمینوپورینی مهار می‌گردد. گلوتامین PRPP آمیدوترانسفراز کینتیک هیپربولیک را نسبت به گلوتامین به‌عنوان سوسترا و کینتیک سیگموئیدی را نسبت به PRPP نشان می‌دهد (شکل ۷-۲۰). از آنجایی که غلظت داخل سلولی گلوتامین به‌طور طبیعی به میزان نسبتاً کمی تغییر می‌کند و نزدیک به K_m آنزیم می‌باشد، معتقدند غلظت گلوتامین اثر کمی در تنظیم سنتز IMP دارد. هرچند، در مبتلایان به سرطانی که تحت درمان با آسپارازیناز قرار می‌گیرند (که فعالیت گلوتامیناز نیز دارد)، کاهش غلظت گلوتامین در نتیجه فعالیت آسپارازیناز می‌مکن است از طریق محدودسازی دسترسی به گلوتامین، تأثیری بر روی مسیر از ابتدا داشته باشد. غلظت داخل سلولی PRPP تغییرات وسیعی دارد و می‌تواند ۱۰ تا ۱۰۰ برابر کمتر از K_m برای PRPP باشد. لذا غلظت PRPP نقش مهمی در تنظیم سنتز نوکلئوتیدهای پورینی در شرایط طبیعی دارد.

بین تولید ۵-فسفوریبوزیل آمین و IMP، هیچ مرحله تنظیمی شناخته‌شده‌ای وجود دارند، با این وجود تغییر در مقادیر تتراهیدروفولات بر روی سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی اثر خواهد داشت. متوترکسات که به‌عنوان یک دارو استفاده گسترده‌ای در درمان سرطان دارد، از این نظر برای سلول سمی است که اثر قابل توجهی بر مخازن فولات دارد. در نقطه شاخه IMP به AMP و IMP به GMP، تنظیم وجود دارد. از IMP به GMP، آنزیم IMP دهیدروژناز (IMPDH) آنزیم محدودکننده-سرعت است و توسط GMP تنظیم می‌شود که به‌عنوان یک مهارکننده رقابتی نسبت به IMP برای IMPDH عمل می‌کند. دو ژن متفاوت برای IMPDH وجود دارد؛ IMPDH-I به‌عنوان شکل دائمی آنزیم است، در حالی که IMPDH-II با رشد و تکثیر سلول در ارتباط می‌باشد. آدنیلوسوکسینات سنتاز در تبدیل IMP به AMP، محدودکننده سرعت است و AMP به‌عنوان یک مهارکننده رقابتی برای آن عمل می‌کند. از آنجایی که نسبت ATP به GTP در انواع سلول‌های مختلف نسبتاً ثابت می‌باشد، مکانیسم‌های کنترلی دیگری مطرح می‌شوند که در نقطه شاخه IMP عمل می‌کنند. غلظت کل نوکلئوتیدهای آدنینی (ATP + ADP + AMP) موجود در اکثر سلول‌ها چهار تا شش برابر مجموع نوکلئوتیدهای گوانینی (GTP + GDP + GMP) است. تنظیم کلی سنتز نوکلئوتیدهای پورینی در شکل ۸-۲۰ خلاصه شده است. نقص در مسیر متابولیکی که منجر به از دست رفتن تنظیم سنتز نوکلئوتیدهای پورینی می‌شود، منجر به تولید بیش از حد نوکلئوتیدهای پورینی و محصول انتهایی آنها، یعنی اسید اوریک، می‌گردد. این حالت به یک وضعیت بالینی نسبتاً شایع به‌نام نفرس منتهی می‌گردد (ارتباط بالینی ۲-۲۰ را ببینید).

بازهای پورینی و نوکلئوتیدها بازیافت شده تا دوباره نوکلئوتیدها را تولید کنند

کارایی متابولیسم طبیعی به واسطه وجود دو «مسیر بازیافت» مجزا نشان داده می‌شود. یکی از این مسیرها از نوکلئوبازهای هیپوگزانتین، گوانین و آدنین به عنوان سوسترا استفاده می‌کند، در حالی که مسیر دیگر از نوکلئوزیدهای از قبل تولید شده به عنوان سوسترا استفاده می‌کند. هر کدام از این مسیرها از نظر نوکلئوباز یا نوکلئوزیدی که بازیافت می‌شود، اختصاصی هستند. بازیافت نوکلئوبازها نیاز به فعالیت فسفوریبوزیل ترانسفرازها دارد که از PRPP به عنوان دهنده ریبوز فسفات استفاده می‌کنند. دو فسفوریبوزیل ترانسفراز مجزا وجود دارد. هیپوگزانتین-گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز^۱ (HGPRTase) واکنش‌های زیر را کاتالیز می‌کند



و

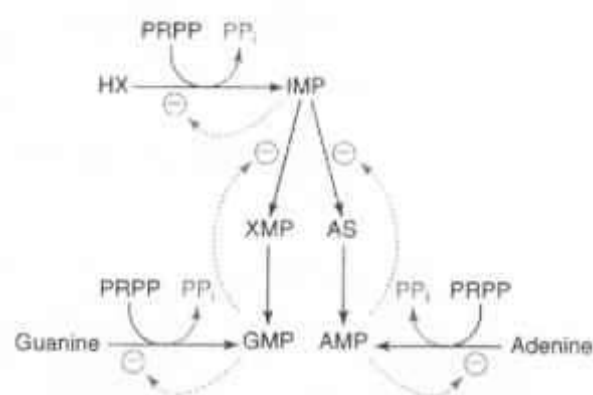


و آدنین فسفوریبوزیل ترانسفراز^۲ (APRTase) که واکنش زیر را کاتالیز می‌کند



از نظر مصرف سوسترا، این دو آنزیم همپوشانی با یکدیگر ندارند. واکنش‌ها توسط محصولات انتهایی آنها تنظیم می‌شود. IMP و GMP مهارکننده‌های رقابتی HGPRTase، نسبت به PRPP هستند؛ AMP نسبت به PRPP، مهارکننده APRTase می‌باشد. بدین ترتیب، بازیافت بازهای پورینی تنظیم می‌شود؛ این تنظیم یک اثر کلی بر تنظیم مسیر از ابتدا دارد. هیپوگزانتین و گوانین برای بازیافت از تجزیه نوکلئوتیدهای پورینی داخلی یا خارجی حاصل می‌شوند. آدنین مورد استفاده در واکنش APRTase اساساً از سنتز پلی آمین‌ها (ص ۱۰۵۶) حاصل می‌شود. برای هر ملکول اسپریمینی که سنتز می‌شود، دو ملکول ۵-متیل تیوآدنوزین آزاد می‌شود که در ادامه طی واکنشی که توسط ۵-متیل تیوآدنوزین فسفریلاز کاتالیز می‌شود، به ۵-متیل تیوریبوز ۱-فسفات و آدنین تجزیه می‌گردد. آدنین از طریق واکنش APRTase بازیافت شده و تولید AMP می‌کند.

تولید AMP و GMP از طریق این واکنش‌های فسفوریبوزیل ترانسفرازی در کاهش مسیر از ابتدا در مرحله PRPP آمیدوترانسفراز بسیار مؤثر می‌باشد. اول PRPP (یک افکتور مثبت) در این واکنش مصرف شده که میزان تولید ۵-فسفوریبوزیل آمین را کاهش می‌دهد و دوم، محصولات این واکنش، یعنی AMP، IMP و GMP، به عنوان افکتورهای منفی PRPP آمیدوترانسفراز عمل می‌کنند (شکل ۹-۲۰).



شکل ۹-۲۰ بازیافت نوکلئوبازهای پورینی از طریق فسفو-ریبوزیل ترانسفرازها. اثرات محصولات بر روی سنتز AMP و GMP از IMP. خطوط منقطع اشاره به محل‌های تنظیم دارند.

1. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase

2. Adenine phosphoribosyl transferase

در سندروم لیش-نیهان فعالیت HGPRTase کاهش قابل توجهی را پیدا می‌کند (ارتباط بالینی ۳-۲۰) که از نظر بالینی با هیپراوریسمی^۱، عقب‌ماندگی ذهنی^۲ و خودآزاری^۳ مشخص می‌گردد. برخلاف کمبود HGPRTase، در کمبود APRTase مشکلات عصبی نظیر عقب‌ماندگی ذهنی یا خودآزاری وجود ندارد. افراد مبتلا به کمبود APRTase افزایش دفع آدنین، ۸-هیدروکسی آدنین (8-HA) و ۸،۲-دی‌هیدروکسی آدنین (2,8-DHA) را نشان می‌دهند. 8-HA و 2,8-DHA با فعالیت گرانانتین اکسیدوردوکتاز (گرانانتین دهیدروژناز) از آدنین تولید می‌شوند. تجمع 2,8-DHA می‌تواند منجر به تولید سنگ‌های حاوی 2,8-DHA شود (که گاهی به اشتباه به عنوان سنگ‌های اورات سدیم تفسیر می‌شوند)، درمان با آلپورینول می‌تواند سبب کاهش میزان تولید 2,8-DHA و سمیت کلیوی مربوطه شود. نوکلئوزیدهایی نظیر آدنوزین توسط آدنوزین کیناز بازیافت می‌شوند که از ATP به عنوان دهنده فسفات استفاده می‌کند. ویژگی سوسترایی ۵' - فسفوترانسفراز براساس نوکلئوزید کیناز خاص متفاوت می‌باشد.

در مجموع، این واکنش‌های بازیافتی سبب حفظ انرژی شده و به سلول‌ها امکان تولید نوکلئوتیدها از نوکلئوبازها و نوکلئوزیدهای آزاد را می‌دهند. برای مثال، گلبول‌های قرمز فاقد فعالیت PRPP گلوتامین آمیدوترانسفراز هستند و به همین دلیل قادر به سنتز ۵-فسفو-ریبوزیل آمین نیستند که اولین متابولیت بی‌همتای مسیر سنتز نوکلئوتیدهای پورینی است. لذا این سلول‌ها می‌بایست برای پر نمودن مخازن نوکلئوتیدهای خود وابسته به پورین فسفو-ریبوزیل ترانسفرازها و ۵' - فسفوترانسفراز (آدنوزین کیناز) باشند.

نوکلئوتیدهای پورینی به یکدیگر تبدیل می‌شوند تا مقادیر سلولی نوکلئوتیدهای آدنینی و گوانینی متعادل گردد

سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی از طریق تنظیم گلوتامین PRPP آمیدوترانسفراز و در نقاط شاخه IMP به AMP (آدینیلوسوکسینات سنتاز) و IMP به GMP (IMPD دهیدروژناز)، تحت کنترل بسیار ظریفی قرار دارد. آنزیم‌های دیگری در سلول‌های پستانداران وجود دارند که امکان تبدیل متقابل نوکلئوتیدهای آدنینی و گوانینی را فراهم می‌سازند تا تعادل مناسب غلظت‌های سلولی این نوکلئوتیدهای پورینی حفظ شود. این تبدیل‌های متقابل طی مراحل غیرمستقیم رخ می‌دهند، زیرا هیچ مسیر تک-مرحله‌ای مستقیمی برای تبدیل GMP به AMP یا AMP به GMP وجود ندارد. در هر کدام از این موارد، AMP یا GMP به IMP تبدیل می‌شوند (شکل ۱۰-۲۰). این واکنش‌ها توسط آنزیم‌های مجزایی کاتالیز می‌شوند که هر کدام آنها تحت تنظیم مجزایی قرار دارند. دآمیناسیون رداکتیو (همراه با احیاء) GMP به IMP توسط GMP ردوکتاز کاتالیز می‌شود. GTP این مرحله را فعال می‌کند، در حالی که گزانتوزین ۵' - منوسفات (XMP) یک مهارکننده رقابتی قوی این واکنش است. با وجود اینکه GTP

سندروم لیش-نیهان

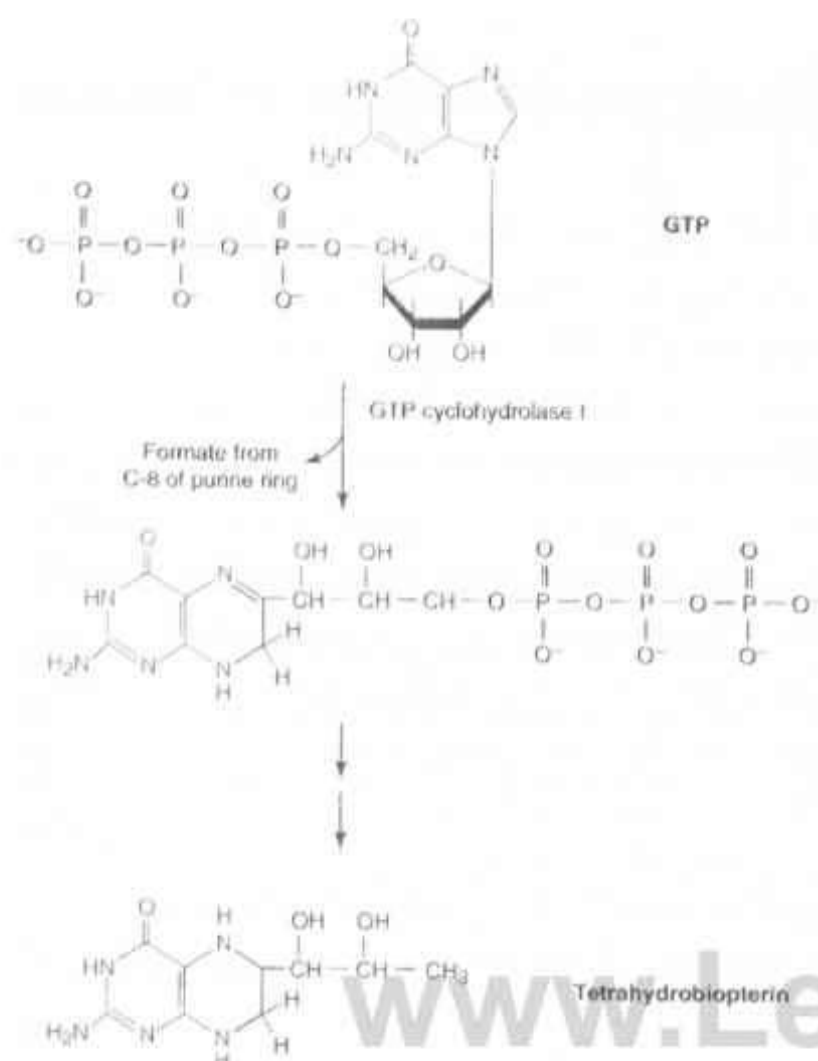
سندروم لیش-نیهان (OMIM ۳۰۰۳۲۲) با هیپراوریسمی، افزایش ستر اسید اوریک، و مشکلات عصبی مشخص می‌شود که ممکن است شامل حالت اسپاسم، عقب ماندگی ذهنی و خودآزاری باشند. این ناهنجاری همراه با یک کمبود بسیار شدید یا کامل HGPRTase (هیپوگزانتین-گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز) می‌باشد. HGPRTase بر روی کروموزوم X قرار دارد، لذا کمبود آن واقعاً محدود به افراد مذکر است. موارد استثناء گزارش شده‌اند. در یک مطالعه کامل بر روی بیمارانی که در دسترس قرار داشتند، مشاهده شد که اگر فعالیت HGPRTase کمتر از ۲٪ افراد طبیعی باشد، عقب ماندگی وجود دارد، ولی وقتی فعالیت کمتر از ۰.۲٪ طبیعی است، آنگاه پدیده خودآزاری وجود خواهد داشت. این نقص همچنین منجر به افزایش دفع هیپوگزانتین و گزانتین می‌شود.

بیش از ۲۰۰ جهش در ژن HGPRTase افراد مبتلا به سندروم لیش-نیهان وجود دارد. این جهش‌ها منجر به از دست رفتن پروتئین HGPRTase از دست رفتن فعالیت HGPRTase، جهش یافته‌های K_m ، و پروتئین HGPRTase با نیمه-عمر کوتاه می‌شوند. HGPRTase واکنش‌هایی را کاتالیز می‌کند که طی آنها هیپوگزانتین، گزانتین و گوانین با استفاده از PRPP به عنوان دهنده ریبوز ۵-فسفات به IMP، XMP و GMP تبدیل می‌شوند. هیپراوریسمی و افزایش تولید اسید اوریک که در مبتلایان به سندروم لیش-نیهان رخ می‌دهد، به راحتی با کمبود حاصل در فعالیت HGPRTase قابل توجیه است. در نتیجه، هیپوگزانتین و گوانین بازیافت نشده که منجر به افزایش مخازن داخل سلولی PRPP و کاهش مقادیر IMP یا GMP داخل سلولی می‌شود. هر دوی این عوامل سبب افزایش ستر از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی، بدون توجه به تنظیم مناسب مسیر در مرحله محدودکننده-سرعت PRPP آمیدوترانسفراز، می‌شوند. مشخص نیست که چرا نقص شدید در این مسیر بازیافتی منجر به مشکلات عصبی می‌شود. فعالیت آدنین فسفو-ریبوزیل ترانسفراز (APRTase) این بیماران طبیعی و یا قدری بالا می‌باشد. در حضور APRTase، در صورت عمل نکردن مسیر از ابتدا سلول، نیازهای سلولی به نوکلئوتیدهای پورینی می‌تواند از طریق تبدیل AMP به IMP و به دنبال آن تبدیل IMP به GMP برطرف گردد. توزیع بافتی طبیعی فعالیت HGPRTase احتمالاً می‌تواند علائم عصبی را توجیه کند. فعالیت آنزیمی مغز (لوب فرونتال، گانگلیای بازال و مخچه) ۱۰ تا ۲۰ برابر فعالیت موجود در کبد، طحال یا کلیه و ۴ تا ۸ برابر فعالیت موجود در گلبول‌های قرمز

است. افرادی که مبتلا به نفرس اولیه همراه با افزایش تولید اسید اوریک و هیپراوریسمی هستند، دچار مشکلات عصبی نمی‌شوند، لذا معتقدند احتمالاً محصولات حاصل از تجزیه پورین‌ها (هیپوگزانتین، گوانین، گزانتین و اسید اوریک) نمی‌بایست برای سیستم عصبی مرکزی (CNS) سمی باشند. هرچند، احتمال دارد این متابولیت‌ها برای CNS در حال نمو سمی باشند و یا نبود آنزیم منجر به عدم تعادل در غلظت‌های نوکلئوتیدهای آدنینی و گوانینی در زمان‌های بحرانی نمو شود. در صورتی که فعالیت IMP دهیدروژناز مغز فوق‌العاده پایین باشد، کمبود HGPRTase می‌تواند منجر به کاهش مقادیر داخل سلولی GTP به واسطه کاهش بازیافت گوانین شود. از آنجایی که GTP پیش‌سازی برای تتراهیدروبیوتترین است که خود فاکتور مورد نیاز برای بیوسنتز نوروترانسمیترها و اکسید نیتریک است و برای فعالیت‌های دیگری نظیر تبدیل پیام از طریق پروتئین‌های G و ستر پروتئین لازم می‌باشد، غلظت‌های پایین GTP می‌تواند در هنگام نمو، فاکتور آغازکننده منتهی به تظاهرات عصبی مشاهده شده باشد.

برخی داده‌ها نشان می‌دهند که مبتلایان به بیماری لیش-نیهان اختلال در عملکرد دوپامین را دارند. این موضوع می‌تواند با نقش تتراهیدروبیوتترین در هیدروکسیلاسیون تیروزین در جهت ستر دوپامین ارتباط داشته باشد. هرچند، در حال حاضر هیچ توجیه واضحی برای ارتباط بین از دست رفتن فعالیت HGPRTase و علائم غیرمعمول عصبی وجود ندارد.

به دلیل نبود درمان اساسی برای لیش-نیهان، درمان‌های مختلفی برای کاهش خودآزاری در این بیماری مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این درمان‌ها شامل استفاده از لوودوپا، S-آدنوزیل متیونین و حتی تزریق سم بوتولینیوم بوده‌اند. هیچ معالجه‌ای وجود ندارد. درمان با آلپورینول تنها سبب کاهش میزان اسید اوریک تولیدی می‌شود؛ این درمان سبب برطرف شدن برخی مشکلات حاصل از رسوب اورات سدیم می‌شود. از آنجایی که مبتلایان به لیش-نیهان کاهش قابل توجه فعالیت HGPRTase را دارند، هیپوگزانتین و گوانین بازیافت نشده، PRPP مصرف نمی‌گردد، و در نتیجه ستر از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی تنظیم نمی‌شود. این برخلاف بیماران مبتلا به نفرسی است که در پاسخ به درمان با آلپورینول، مقادیر پایین اسید اوریک و کاهش ستر از ابتدا را دارند. هیچ درمان موثری برای مشکلات عصبی وجود ندارد. این بیماران معمولاً در اثر نارسایی کلیوی فوت می‌کنند.



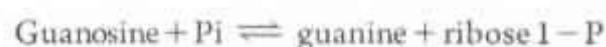
شکل ۱۱-۲۰ سنتز تتراهیدروبیوپترین از GTP

که منجر به تولید اسید اوریک می شود (شکل ۱۲-۲۰). آنزیم های درگیر در تجزیه اسیدهای نوکلئیک، نوکلئوتیدها و نوکلئوزیدها از نظر ویژگی بایکدیگر متفاوت هستند. نوکلئازها برای RNA یا DNA و همچنین برای بازها و موقعیت جایگاه شکست در سمت ۳' یا ۵' پیوندهای فسفودی استری اختصاصی هستند. نوکلئوتیدازها از انواع نسبتاً با ویژگی بالا، نظیر AMP-۵' نوکلئوتیداز، تا انواع دارای ویژگی وسیع، نظیر فسفاتازهای اسیدی و قلیایی که هر نوع ۳' یا ۵'-نوکلئوتیدی را تجزیه می کنند، متفاوت می باشند (ارتباط بالینی ۴-۲۰). AMP دامیناز برای AMP اختصاصی است. آدنوزین دامیناز کمتر اختصاصی می باشد، زیرا این آنزیم سبب دامیناسیون آدنوزین، ۲'-داکسی آدنوزین و بسیاری از نوکلئوزیدهای ۶-آمینوپورین دیگر می شود.

پورین نوکلئوزید فسفریلاز، واکنش های قابل برگشت را کاتالیز می کند.

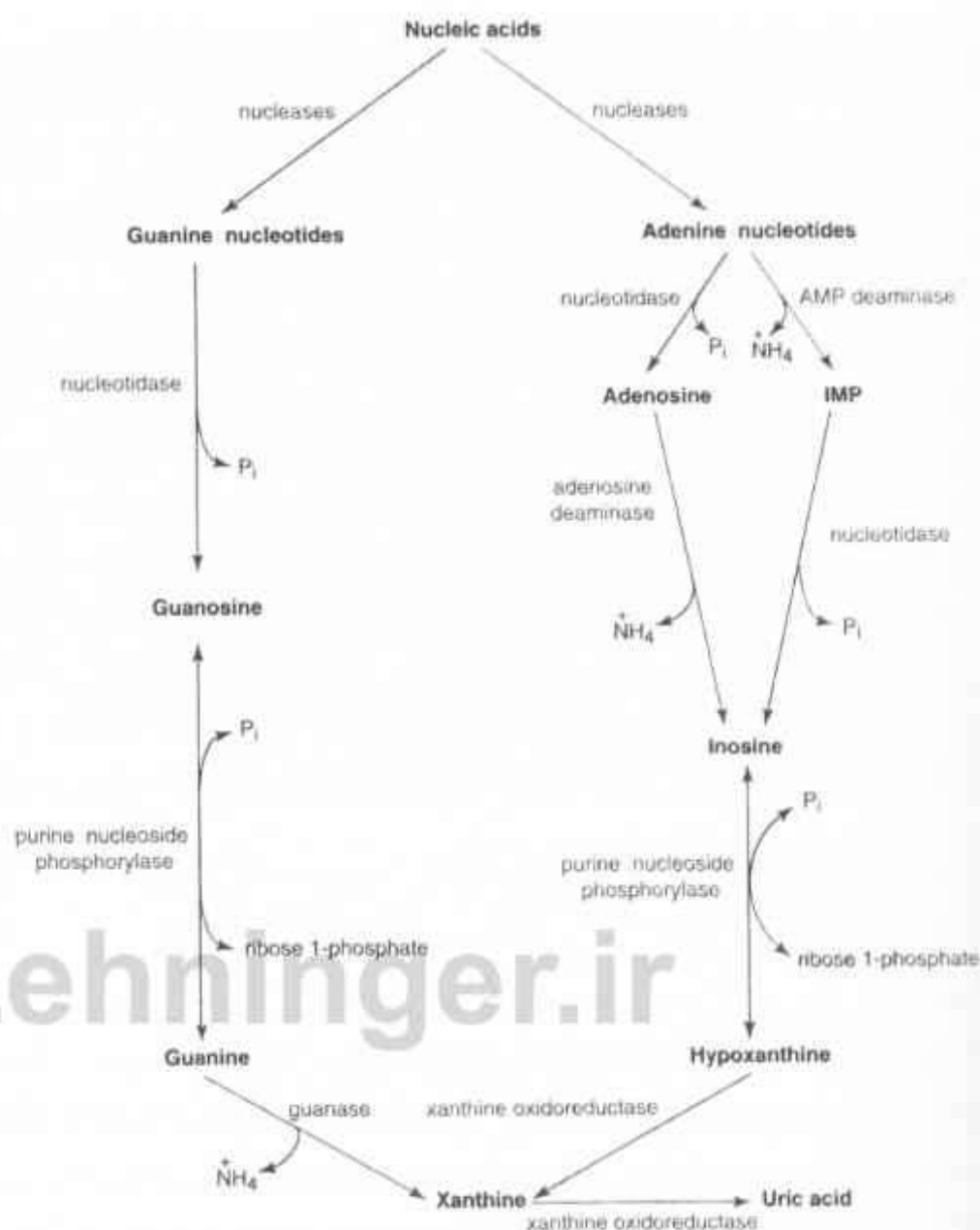


یا



یا





شکل ۲۰-۱۲ تخریب نوکلئوتیدهای پورینی.

۲- داکسی اینوزین و ۲'- داکسی گوانوزین نیز سوبستراهای طبیعی پورین نوکلئوزید فسفریلاز هستند. این موضوع مهم است، زیرا برداشت داکسی گوانوزین مانع تجمع کنترل نشده dGTP می شود که در غلظت های بالا برای سلول ها سمی است. با وجود اینکه ثابت های تعادل برای واکنش هایی که توسط پورین نوکلئوزید فسفریلاز کاتالیز می شوند در جهت سنتز نوکلئوزید مساعد است، غلظت های سلولی باز پورینی آزاد و ریپوز-۱- فسفات برای حمایت از سنتز نوکلئوزید در شرایط طبیعی بسیار پایین می باشد. لذا، عملکرد اصلی این آنزیم تحت شرایط سلولی، مسیر تجزیه ای و نه سنتتیک می باشد. کمبود آدنوزین دامیناز همراه با نقص ایمنی مرکب شدید می باشد، در حالی که کمبود نوکلئوزید فسفریلاز منجر به نقص ایمنی سلول T- می شود که در آن ایمنی سلول B- طبیعی است (ارتباط بالینی ۵-۲۰).

همان طور که در شکل ۲۰-۱۲ نشان داده شده است، نوکلئوتیدهای آدینی به هیپوگزانتین تجزیه می شوند، در حالی که نوکلئوتیدهای گوانینی به گزانتین متابولیزه می گردند. هیپوگزانتین



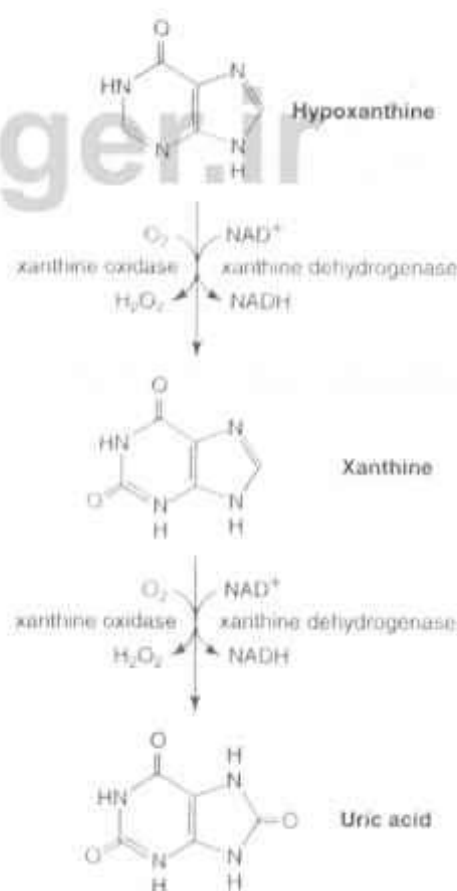
افزایش فعالیت ۵' - نوکلئوتیداز سیتوزولی

غلظت اوریدین مورد نیاز برای درمان این کودکان بسیار بیشتر از غلظتی بود که برای درمان کودکان مبتلا به اوروتیک اسیدوری مورد نیاز بود. مشخص نیست که چطور افزایش فعالیت ۵' - نوکلئوتیداز سبب این علائم بالینی می شود. احتمال دارد که افزایش میزان آدنوزین سلولی که حاصل این افزایش فعالیت آنزیمی است، در این مشکلات نقش داشته باشد، زیرا آدنوزین حتی در غلظت های پایین (گیرنده های آدنوزینی، کانال های یون پتاسیم، و غیره) تعاملات متابولیکی دارد.

این یافته ها دوباره به این واقعیت اشاره دارند که با افزایش تولید یا کاهش ستر نوکلئوتیدها و یا کاهش یا افزایش تخریب نوکلئوتیدها یا نوکلئوزیدها می تواند عوارض جدی بر سلامت انسان داشته باشد.

چهار بیماری مورد شناسایی قرار گرفته اند که در آنها فعالیت ۵' - نوکلئوتیداز موجود در لیفات های فیبروبلاستی (مخلوط حاصل از تجزیه فیبروبلاست ها) در صورت استفاده از AMP-۵' یا UMP-۵' به عنوان سوسترا، ۶ تا ۱۰ برابر افراد کنترل بالاتر بود. این چهار کودک غیر مرتبط دچار مشکلاتی مرتبط با تأخیر در نمو، تشنج، آتاکسی، عفونت، نقص زبانی شدید، و یک فنوتیپ رفتاری غیر معمول همراه با فعالیت بالا، مدت توجه کوتاه و تعامل اجتماعی ضعیف، بودند. از آنجایی که امکان داشت افزایش فعالیت ۵' - نوکلئوتیداز سلول سبب کاهش مخازن نوکلئوتیدی شده باشد و این بیماران کم خونی داشتند، با اوریدین خوراکی مورد درمان قرار گرفتند. به شکل قابل توجهی تمامی این چهار بیمار تحت درمان با اوریدین، از نظر تمامی جنبه های فیزیکی و رفتارهای بالینی، بهبودی مشخصی را نشان دادند.

وگزانتین توسط گزانتین اکسیدوردوکتاز اکسیده می شوند که هر دو فعالیت دهیدروژنازی و اکسیدازی را دارد. فعالیت گزانتین دهیدروژنازی نیاز به NAD به عنوان گیرنده الکترون دارد، در حالی که فعالیت اکسیدازی اکسیزن مگکولی را مصرف کرده و تولید آب اکسیژنه به عنوان محصول می کند. گزانتین اکسیدوردوکتاز که حاوی Fe و Mo است، می تواند به شکل دهیدروژنازی یا اکسیدازی وجود داشته باشد. اسید اوریک محصول نهایی بی همتای تجزیه نوکلئوتیدهای پورینی در انسان است. واکنش ها در شکل ۱۳-۲۰ نشان داده شده اند. از آنجایی که اسید اوریک زیاد در محیط آبی محلول نیست، در نفوس (ارتباط بالینی ۲-۲۰ را ببینید)، افزایش اسید اوریک وجود دارد که می تواند منجر به رسوب کریستال های اورات سدیم اساساً در مفاصل شود. هیپراوریسمی یک حالت بالینی است که با مقادیر بالای اسید اوریک خون به همراه افزایش دفع اسید اوریک از طریق ادرار (هیپراوریسمی^۱) مشخص می شود. از آنجایی که اسید اوریک محصول انتهایی بی همتای تجزیه پورین ها در انسان است، مقادیر مازاد اسید اوریک حالات متابولیکی را نشان می دهد که ممکن است جدی باشند یا نباشند. موارد متعددی وجود دارند که در آنها هیپراوریسمی / هیپراوریسمی را می توان به صورت یک نقص متابولیکی مرتبط با افزایش تولید نوکلئوتیدهای پورینی و حالات دیگری تعریف نمود که در آنها تغییرات متابولیکی مشخصی وجود ندارد (ارتباط بالینی ۱-۲۰ را ببینید). بیماران مبتلا به سرطان که تحت شیمی درمانی یا درمان با اشعه قرار می گیرند، به دلیل تخریب سلولی و آزادسازی اسید اوریک هیپراوریسمیک می شوند (ارتباط بالینی ۶-۲۰).



شکل ۱۳-۲۰ واکنش های کاتالیزشونده توسط گزانتین اکسید-وردوکتاز (XOR). XOR هر دو فعالیت گزانتین دهیدروژنازی و اکسیدازی دارد. اشکال دهیدروژناز و اکسیداز این آنزیم می توانند یکدیگر تبدیل شوند.

1. Hyperuricuria

بیماری‌های نقص ایمنی همراه با نقص در تجزیه نوکلئوزیدهای پورینی

بیماری‌های مجزای کمبود ایمنی همراه با نقص در آدنوزین دامیناز (ADA) و پورین نوکلئوزید فسفریلاز (PNP) وجود دارند. این آنزیم‌ها در مسیرهای تجزیه منتهی به تولید محصول انتهایی اسید اوریک نقش دارند. سوبستراهای طبیعی آدنوزین دامیناز شامل آدنوزین و داکسی آدنوزین می‌باشند، در حالی که سوبستراهای طبیعی پورین نوکلئوزید فسفریلاز شامل اینوزین، گوانوزین، داکسی اینوزین و داکسی گوانوزین می‌باشند. نقص ADA همراه با کمبود ایمنی مرکب شدید (SCID) می‌باشد که سبب اختلال در عملکرد سلول T و سلول B می‌شود. کمبود PNP همراه با کمبود ایمنی است که عملکرد سلول T را درگیر نموده و بر روی عملکرد سلول B اثری ندارد و یا این اثر کم می‌باشد. در هیچ کدام از این موارد، مکانیسم (های) اختصاصی شناخته شده‌ای وجود ندارد که به واسطه کمبود این آنزیم‌ها، اختلال ایمنی حاصل شود. کمبود ADA از جهش‌هایی در آگرون‌های مختلفی حاصل می‌شود که نتیجه آنها اثرات بدمعنی یا بی معنی می‌باشد. در بیماران مبتلا به ADA، غلظت داخل سلولی dATP و S-آدنوزیل هموسیستین افزایش زیادی دارد. برای توجیه عوارض بیوشیمیایی کمبود ADA، چندین فرضیه مطرح شده است. (۱) غلظت بالای dATP سبب مهار فعالیت نوکلئوتید ردوکتاز و در نتیجه مهار سنتز DNA می‌شود. (۲) داکسی آدنوزین سبب غیرفعال سازی S-آدنوزیل هموسیستین هیدرولاز می‌شود که نتیجه آن کاهش S-آدنوزیل متیونین مورد نیاز برای متیلاسیون بازهای موجود در RNA و DNA می‌باشد. (۳) افزایش غلظت آدنوزین منجر به افزایش میزان cAMP می‌شود. احتمال دارد که هر کدام از این مکانیسم‌ها در اثر کلی بر اختلال عملکرد ایمنی نقش داشته باشند. هرچند، توجیه مناسبی برای ویژگی اثرات تنها بر روی سلول‌های T و سلول‌های B وجود ندارد. درمان‌های کمبود ADA عبارتند از: (۱) انتقال خون، (۲) پیوند مغز استخوان، (۳) درمان جایگزینی آنزیم با استفاده از کونژوگ ADA-پلی -

اتیلن گلیکول (ADA-PEG)، و اقدام جدیدتر (۴) ژن درمانی. هر کدام از این درمان‌ها معایبی دارند. انتقال خون مشکلات مربوط به سرباری آهن و ایمنی منبع خون را ایجاد می‌کند. پیوند مغز استخوان، در حالی که سبب معالجه می‌شود، ولی نیاز به دهنده مناسب دارد. تاکنون درمان با جایگزینی آنزیمی با استفاده از آدنوزین دامینازی که اتصال کووالان به پلی اتیلن گلیکول دارد (ADA-PEG)، مفیدترین بوده است، ولی این درمان نیاز با پایش میزان ADA و تزریقات مکرر ADA-PEG دارد و هزینه تهیه ADA-PEG آن بالا می‌باشد. مطالعات با استفاده از گلوبول‌های قرمز افراد مبتلا به SCID که تحت درمان با ADA-PEG قرار گرفته‌اند، افزایش میزان سرمی ADA، یک افزایش مرتبط در فعالیت آدنوزیل هموسیستین هیدرولاز و کاهش میزان dATP اساساً به صفر را نشان دادند. به‌طور همزمان، ظهور مجدد لنفوسیت‌های T و B در گردش خون وجود داشت. ژن درمانی امیدهایی را برای آینده فراهم می‌سازد. مواردی از کارآزمایی‌های ژن درمانی وجود دارند که در آنها ژن ADA به شکل موفقیت‌آمیزی در داخل سلول‌های بنیادی کودکان مبتلا به کمبود ADA انتقال داده شده است. نوع دومی از SCID وجود دارد که با کمبود آدنوزین دامیناز ارتباطی ندارد. این نوع SCID توسط شکل جهش یافته‌ای از گیرنده ایتروکین گاما C به وجود می‌آید که نمو لنفوسیت‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی را متوقف می‌سازد. ژن درمانی در جهت اصلاح این نقص، کاملاً در درمان اختلال ایمنی موفقیت‌آمیز بوده است. هرچند، دو مورد از نه مورد کودکی که ژن درمانی این نقص را دریافت کرده بودند، دچار شکل نادری از لوسمی شدند. معتقدند گسیختگی ژنتیکی که به واسطه حامل رتروویروسی موجود استفاده برای فرایند انتقال ژن به وجود آمده بود، منتهی به لوسمی شده است. بعد از مشاهده این مشکلات ناخواسته، کارآزمایی‌های ژن درمانی با نهایت دقت در حال پیشرفت می‌باشد.

۲۰-۷ • متابولیسم نوکلئوتیدهای پیریمیدینی

سنتز از ابتدا حلقه پیریمیدینی در سلول‌های پستانداران همراه با مصرف اسیدهای آمینه به عنوان دهنده کربن و نیتروژن به همراه CO_2 می‌باشد. اوریدین ۵' - منوفسفات (UMP) طی یک مسیر متابولیکی سنتز می‌شود. برای انجام مراحل متعدد موجود در مسیر نیاز به انرژی حاصل از هیدرولیز ATP (یا معادل آن) می‌باشد.



سندروم لیز تومور (TLS)

بیماران مبتلا به سرطان که بار توموری بالایی دارند و متحمل اشعه درمانی یا شیمی درمانی می‌شوند، افزایش مقادیر سرمی و ادراری اسید اوریک را نشان می‌دهند. منبع این اسید اوریک افزایش یافته، افزایش سنتز نوکلئوتیدهای پورینی نیست، بلکه به واسطه تخریب سلول‌های توموری توسط اشعه یا داروهای دارای اثرات سمی بر سلول می‌باشد که به نوبه خود سبب آزادسازی اسیدهای نوکلئیک و نوکلئوتیدهای سلولی می‌شود که در ادامه متابولیسم در مسیر طبیعی تولید اسید اوریک می‌کنند. اکثر پروتکل‌های درمان سرطان شامل آلویورینول به عنوان یکی از داروهایی است که تنها هدف آن کاهش تجمع اسید اوریک در این بیماران می‌باشد.

سندروم لیز تومور (TLS) شامل گروهی از عوارض متابولیکی است که می‌توانند در پاسخ به درمان سرطان حاصل شوند. همزمان با افزایش تولید اسید اوریک در نتیجه فعالیت گزانتین اکسیداز، بیماران ممکن است از هیپرکلسمی، هیپرکالمی، هیپوفسفاتمی و نارسایی کلیوی حاد رنج ببرند.

راسبوریکاز* که یک اورات اکسیداز نو ترکیب است، به شکل موفقیت‌آمیزی، به‌خصوص در کودکان، برای درمان هیپراوریسمی همراه با TLS مورد استفاده قرار گرفته است. راسبوریکاز در جهت کاتالیز تجزیه اسید اوریک به آلانتوئین عمل می‌کند که در مقایسه با اسید اوریک، یک محصول با حلالیت بیشتر در آب است و راحت‌تر دفع می‌گردد. با وجود اینکه راسبوریکاز در درمان TLS مفید است، در بیماران مبتلا به کمبود گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PDH) نباید مصرف شود. آب اکسیژنه یکی از محصولات واکنش اورات اکسیداز است که در نبود فعالیت G6PDH منجر به لیز گلبول‌های قرمز به دلیل کاهش گلوتاتیون احیاء شده در این سلول‌ها می‌شود. با وجود اینکه استفاده از اوریکاز مزایای فارماکولوژیکی خاصی بر آلویورینول دارد، همراه با معایب نظیر گرانی است و احتمالاً به راحتی در دسترس تمامی افراد قرار ندارد.

1. Tumor lysis syndrome (TLS)

2. Rasburicase

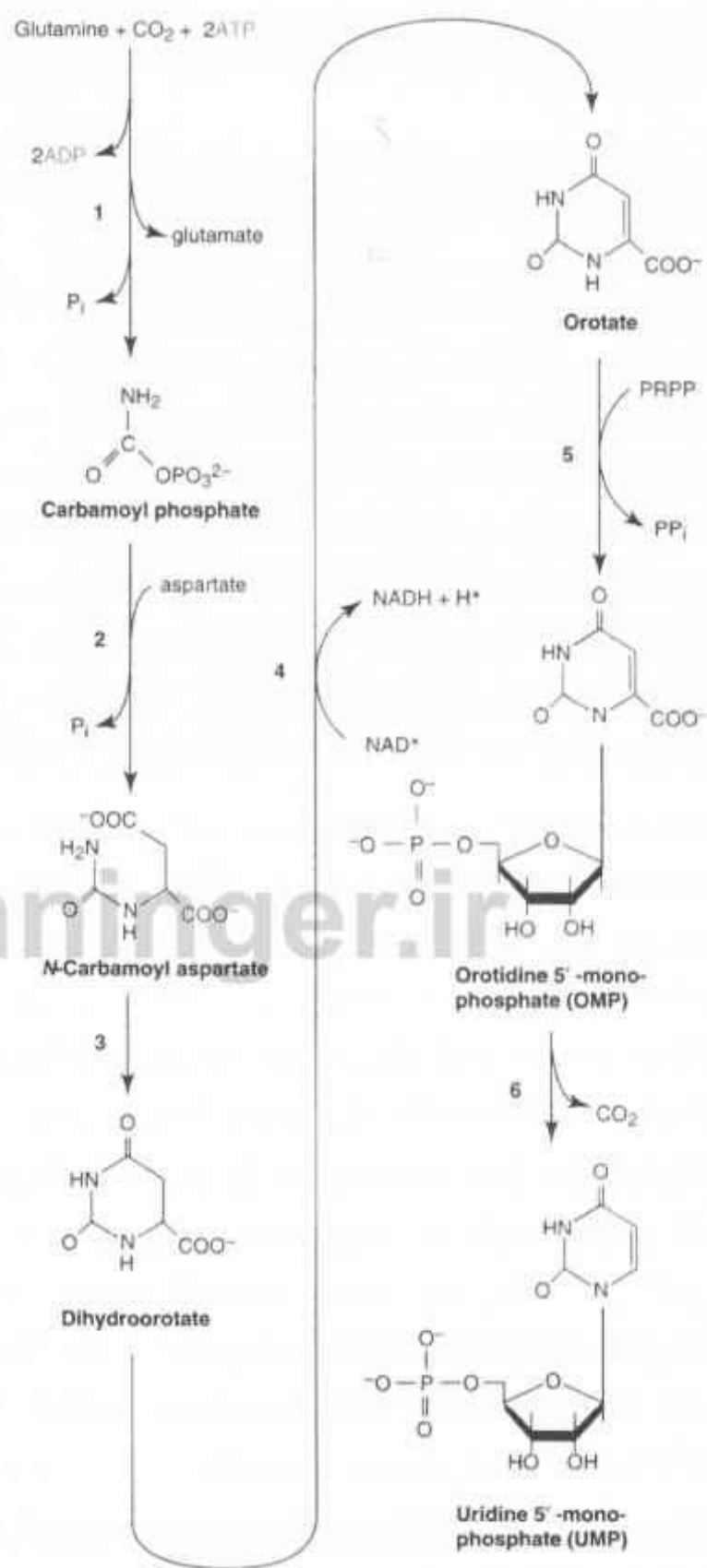
www.Lehninger.ir

سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی

برخلاف سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی، تمامی آنزیم‌های سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پیریمیدینی سیتوزولی نیستند. واکنش‌های منتهی به تولید UMP در شکل ۱۴-۲۰ نشان داده شده‌اند. لازم است به جنبه‌های مهم این مسیر اشاره شود. ابتدا حلقه پیریمیدینی تشکیل شده و سپس ریبوز ۵- فسفات از PRPP به عنوان دهنده ریبوز ۵- فسفات اضافه می‌شود. تولید کربامیل فسفات سیتوزولی توسط آنزیم سیتوزولی کربامیل فسفات سنتتاز II (CPS II) کاتالیز می‌گردد که کاملاً متفاوت از کربامیل فسفات سنتتاز I (CPS I) موجود در میتوکندری‌ها است که به عنوان بخشی از چرخه اوره می‌باشد.^۱ تولید N- کربامیل آسپارات مرحله متعهدکننده سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی است، ولی تولید کربامیل فسفات سیتوزولی (CPS II) مرحله تنظیمی است. تولید اورواتات از دی‌هیدرواورواتات توسط دی‌هیدرواوروات میتوکندریایی (DHODH) کاتالیز می‌گردد. DHODH در سطح خارجی غشاء داخلی میتوکندری قرار دارد. این موقعیت سبب ایجاد یک ارتباط عملکردی بین زنجیر انتقال الکترون تنفسی از طریق اوبی‌کینون و متابولیسم دی‌هیدرواورواتات می‌شود. وجود این ارتباط با این واقعیت مشخص می‌شود که در شرایط کاهش تنفس میتوکندریایی، سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی مهار می‌شود. سایر فعالیت‌های این مسیر در سیتوزول و بر روی پروتئین‌های چندکاره قرار

۱. بهتر است به عنوان بخشی از «مسیر سنتز اوره» در نظر گرفته شود. زیرا CPS I جزء چرخه اوره نیست. ۱۰۱۹ را ببینید. مترجم

شکل ۱۴-۲ سنتز از ابتدای نوکلئوتیدهای پیریمیدینی. فعالیت‌های آنزیمی کاتالیزکننده واکنش‌ها عبارتند از (۱) کربامیل فسفات سنتتاز II، (۲) آسپارات ترانس‌کربامیلاز، (۳) دی‌هیدرواوروتاز، (۴) دی‌هیدرواوروتات دهیدروژناز، (۵) اوروتات فسفوریبوزیل ترانسفراز، و (۶) OMP دکربوکسیلاز. فعالیت‌های ۱، ۲ و ۳ بر روی پروتئین سه‌کاره (CAD) قرار دارند، فعالیت‌های ۵ و ۶ بر روی یک پروتئین دوکاره (UMP سنتتاز) قرار دارند.



دارند. فعالیت‌های CPS II، آسپارات ترانس‌کربامیلاز و دی‌هیدرواوروتاز بر روی یک پروتئین سه‌کاره (CAD) قرار دارند، در حالی که فعالیت‌های مربوط به اوروتات فسفوریبوزیل ترانسفراز و OMP دکربوکسیلاز بر روی یک پروتئین دوکاره (UMP سنتتاز) قرار دارند. نقص در این پروتئین دوکاره که بر روی فعالیت فسفوریبوزیل ترانسفراز یا فعالیت دکربوکسیلازی تأثیر

اوروتیک اسیدوری ارثی

UTP حاصل از اوریدین خوراکی به نوبه خود کربامیل فسفات سنتاز II را مهار می‌کند که مرحله تنظیمی اصلی در این مسیر از ابتدا می‌باشد. در نتیجه، سنتز اسید اورتیک از طریق مسیر از ابتدا کاهش قابل توجهی اساساً به مقادیر طبیعی پیدا می‌کند. از آنجایی که UTP سوسترای برای CTP سنتز است، درمان اوریدینی سبب پرشدن هر دو مخزن UTP و CTP سلول می‌شود. لذا اوریدین خارجی به شکل مؤثری از UMP سنتز معیوب عبور کرده و UTP و CTP مورد نیاز سلول‌ها برای سنتز اسیدهای نوکلئیک و سایر فعالیت‌های سلولی را فراهم می‌سازد. موفقیت درمان اورتیک اسیدوری ارثی با اوریدین، اطلاعاتی را از داخل بدن فراهم می‌سازد که اهمیت مرحله کاتالیز شده توسط کربامیل فسفات سنتاز II را به عنوان محل تنظیم سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی در انسان را نشان می‌دهند.

اوروتیک اسیدوری ارثی (OMIM ۲۵۸۹۰۰) حاصل نقص در سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پیریمیدینی است. این بیماری ژنتیکی با کم‌خونی شدید، عقب‌ماندگی رشد و مقادیر بالای دفع اسید اورتیک مشخص می‌شود. اساس بیوشیمیایی اورتیک اسیدوری نقص در یک یا هر دو فعالیت (اوروات فسفوریبوزیل ترانسفراز یا اوروتیدین دکربوکسیلاز) همراه با پروتئین دوکاره UMP سنتز می‌باشد. این بیماری بسیار نادر است، ولی شناخت اساس متابولیکی آن منجر به درمان موفق این ناهنجاری شده است. مبتلایان تحت تغذیه با اوریدین قرار می‌گیرند که نه تنها باعث بهبود کم‌خونی می‌شود، بلکه تولید اسید اورتیک را نیز کاهش می‌دهد. اوریدین توسط سلول‌ها برداشت شده و توسط اوریدین فسفوترانسفراز به UMP بازیافت می‌شود که خود در ادامه به UDP و سپس UTP تبدیل می‌گردد.

می‌گذارد، منجر به حالت بالینی نادری به نام اورتیک اسیدوری ارثی^۱ می‌شود (ارتباط بالینی - ۷-۲۰). داروی فرونشاندن ایمنی لفلونومید^۲، که در درمان آرتریت روماتوئید به کار می‌رود، سبب مهار سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پیریمیدینی، به خصوص در محل دی‌هیدرواوروات دهیدروژناز، می‌شود.

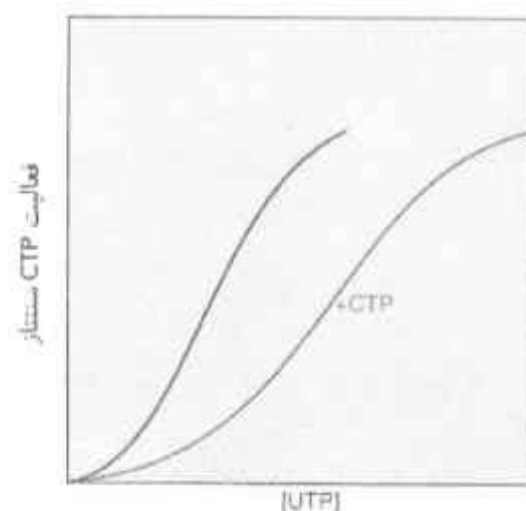


شکل ۱۵-۲۰ تولید UMP از UTP.

نوکلئوتید کینازها UMP را به UTP تبدیل می‌کنند (شکل ۱۵-۲۰). UTP سوسترای مستقیم CTP سنتز می‌باشد. CTP سنتز تولید CTP از UTP را با استفاده از گلوتامین به عنوان دهنده گروه آمینو کاتالیز می‌کند (شکل ۱۶-۲۰). CTP سنتز در ارتباط با UTP کینتیک سیگموئیدی هموتروپیک را نشان می‌دهد، در حالی که همان‌طور که در شکل ۱۷-۲۰ نشان داده شده است، CTP به عنوان محصول واکنش، افکتور منفی واکنش می‌باشد. تنظیم CTP سنتز به این طریق مهم می‌باشد، زیرا به سلول این امکان را می‌دهد تا نسبت مناسب UTP و CTP را برای فعالیت‌های سلولی و سنتز RNA فراهم کند.

به طور خلاصه، سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پیریمیدینی نیاز به آپاراتات به عنوان دهنده کربن و نیتروژن، گلوتامین به عنوان دهنده نیتروژن و CO₂ به عنوان دهنده کربن دارد (شکل - ۱۸-۲۰). پنج مورد از شش واکنش این مسیر در سیتوزول سلول انجام می‌شوند، در حالی که واکنش دیگر در میتوکندری رخ می‌دهد. فعالیت‌های آنزیم سیتوزولی بر روی پروتئین‌های چندکاره قرار دارند. UTP پیش‌ساز مستقیم CTP است.

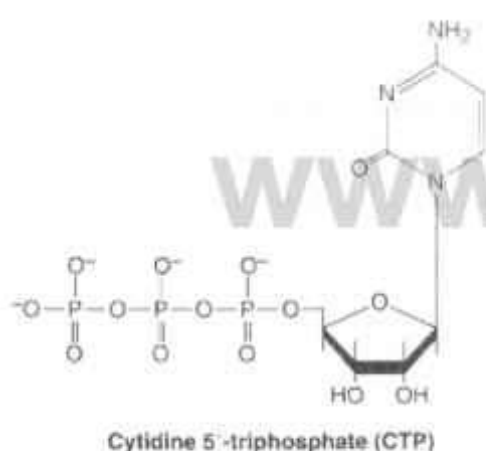
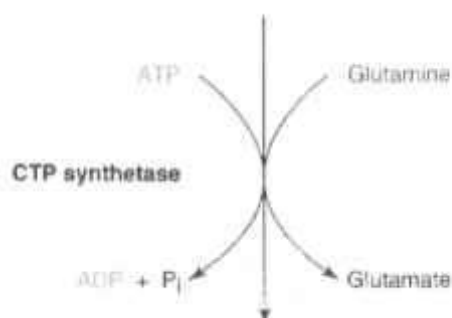
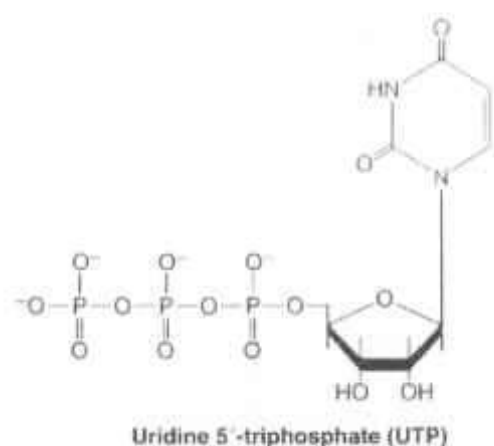
ناهنجاری‌های ژنتیکی متابولیسم نوکلئوتیدهای پیریمیدینی حاصل از نقص در مسیرهای سنتتیک یا تجزیه‌ای که منجر به ناهنجاری‌های بالینی می‌شوند، نشان می‌دهند که سوستر



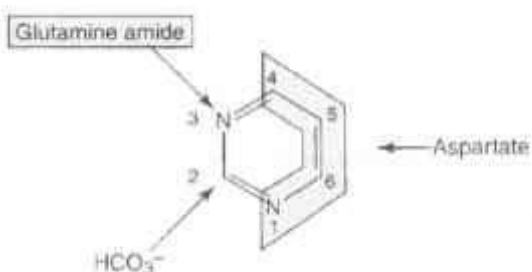
شکل ۱۷-۲۰ تنظیم سنتز CTP.

1. Hereditary orotic aciduria

2. Leflunomide



شکل ۱۶-۲۰ تولید سیتیدین ۵'-تری فسفات (CTP) از اوریدین ۵'-تری فسفات (UTP).



شکل ۱۸-۲۰ منابع اتم‌های کربن و نیتروژن موجود در پیریمیدین‌ها، C4، C5، C6 و N1 از آسپارات؛ N3 از گلوتامین؛ و C2 از CO₂.

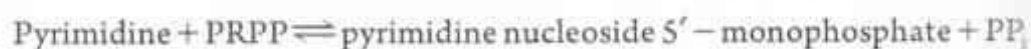
یا محصول مورد نظر برای عملکرد طبیعی سلول مهم می‌باشد. جالب است که این نقص‌ها در حالات بالینی متنوعی، از کم‌خونی تا مشکلات عصبی، نمایان می‌شوند.

سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی در سطح کربامیل فسفات سنتتاز II تنظیم می‌شود

در سلول‌های پستانداران، تنظیم سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی در مرحله کربامیل فسفات سنتتاز II رخ می‌دهد. CPS II یک آنزیم سیتوزولی و متفاوت از CPS I میتوکندریایی است که از آمونیاک به جای گلوتامین به عنوان آمینو استفاده می‌کند و نیاز به فعال‌سازی توسط N-استیل گلوتامات دارد. CPS II توسط UTP به عنوان محصول انتهایی مسیر مهار و توسط PRPP فعال می‌شود. برای K_i (در CPS II) و K_a برای PRPP (در CPS II) در دامنه مقادیری قرار دارد که به مقادیر داخل سلولی UTP و PRPP اجازه می‌دهند تا بر روی کنترل سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی تأثیر داشته باشند. CPS II تنها منبع کربامیل فسفات در بافت‌های غیرکبدی است. هر چند در کبد و تحت شرایط استرس که در آنها میزان بالای آمونیاک وجود دارد، CPS I در داخل میتوکندری تولید کربامیل فسفات می‌کند که وارد سیتوزول شده و به عنوان سوبسترای برای سنتز اسید اوروتیک عمل می‌کند. این مسیر در جهت سم‌زدایی آمونیاک اضافی عمل می‌کند. در هنگام مسمومیت با آمونیاک در انسان، مقادیر افزایش یافته اسید اوروتیک دفع می‌شود. هر چند، نبود PRPP کافی منجر به تجمع اسید اوروتیک به جای افزایش سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی می‌شود.

UMP کربامیل فسفات سنتتاز II را مهار نمی‌کند، ولی با OMP برای مهار OMP دکربوکسیلاز رقابت می‌کند (شکل ۱۹-۲۰). همان‌طور که در ابتدا مورد بحث قرار گرفت، تبدیل UTP به CTP نیز تنظیم می‌شود، به‌طوری که سلول‌ها تعادلی را بین نوکلئوتیدهای اوریدینی و سیتیدینی در سلول برقرار می‌کنند.

بازهای پیریمیدینی برای تولید مجدد نوکلئوتیدها بازیافت می‌شوند. پیریمیدین‌ها از طریق تبدیل به نوکلئوتیدها توسط پیریمیدین فسفوریبوزیل ترانسفراز بازیافت می‌شوند. واکنش کلی به صورت زیر می‌باشد



آنزیم موجود در گلبول‌های قرمز انسان از اوروتات، اوراسیل و تیمین، ولی نه سیتوزین، به عنوان سوبسترا استفاده می‌کند. با این واکنش‌ها، بازهای پیریمیدینی از تجزیه به تولید نوکلئوتید تغییر مسیر می‌دهند. وقتی باز پیریمیدینی در دسترس سلول‌ها قرار می‌گیرد، واکنش‌های رقابتی وجود دارند که یا منجر به تجزیه و دفع محصولات و یا مصرف مجدد بازها برای سنتز نوکلئوتید می‌شوند. برای مثال، وقتی کبد طبیعی در معرض اوراسیل قرار می‌گیرد،

این باز سریعاً به β -آلین تجزیه می‌شود، ولی سلول‌های توموری در حال تکثیر اورامیل را به UMP تبدیل خواهند نمود. این نتیجه دسترسی به PRPP، مقادیر آنزیمی و وضعیت متابولیکی سلول‌ها می‌باشد.

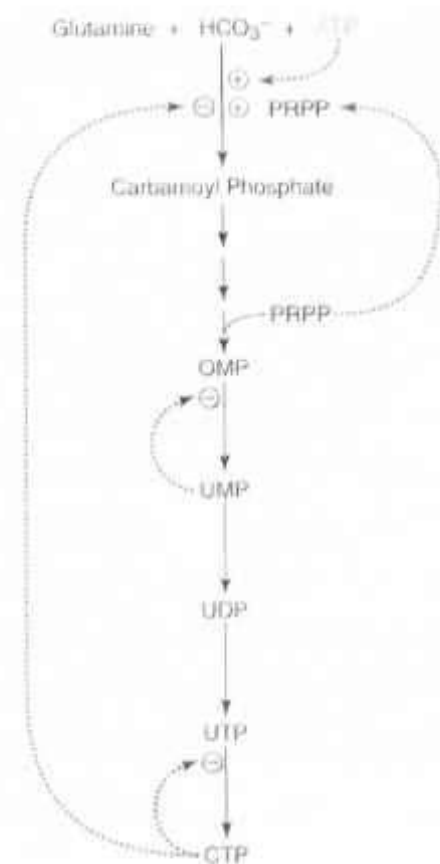
۸-۲۰ • تولید داکسی ریبونوکلوئیدها

در سلول‌هایی که در حال تکثیر نیستند، غلظت $2'$ -داکسی ریبونوکلوئید $5'$ -تری فسفات (dNTPs) فوق‌العاده پایین است. هرچند، مقادیر سلولی dNTPs سریعاً طی همانندسازی DNA (فاز S چرخه سلولی) و ترمیم DNA (به دنبال آسیب سلولی) افزایش می‌یابد که دلیل آن افزایش فعالیت ریبونوکلوئید ردوکتاز می‌باشد. غلظت‌های مطلق dNTPs در طی این زمان‌ها برای تعیین درستی همانندسازی و ترمیم DNA مهم است. مقادیر نامتعادل هر کدام از dNTP‌ها می‌تواند منجر به دامنه وسیعی از اختلالات ژنتیکی یا نهایتاً مرگ سلولی شود.

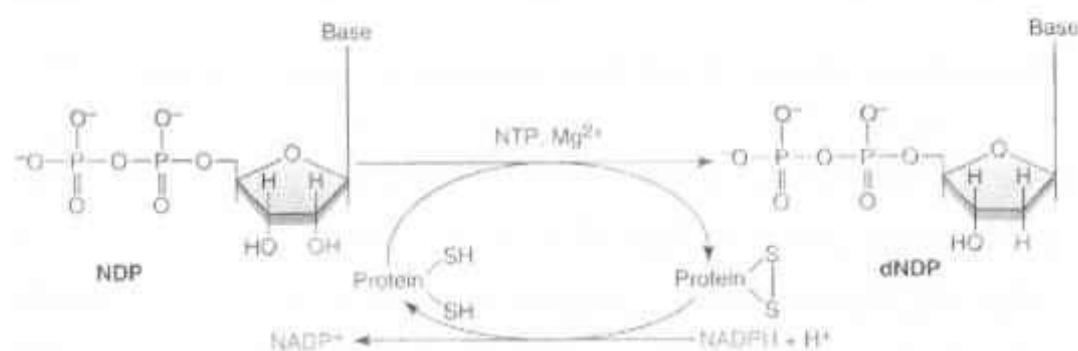
داکسی ریبونوکلوئیدها با احیاء ریبونوکلوئید $5'$ -دی فسفات‌ها تولید می‌شوند.

نوکلوئوزید $5'$ -دی فسفات ردوکتاز (ریبونوکلوئید ردوکتاز) واکنشی را کاتالیز می‌کنند که در آن ریبونوکلوئوزید $5'$ -دی فسفات‌ها به $2'$ -داکسی ریبونوکلوئوزید $5'$ -دی فسفات‌های مربوطه تبدیل می‌شوند. این واکنش توسط میوآن آنزیم موجود در سلول‌ها و یک مکانیسم کنترل آلوستریک تحت تنظیم بسیار ظریف کنترل می‌شود. این واکنش در شکل ۲۰-۲۰ خلاصه شده است.

ریبونوکلوئید ردوکتاز پستانداران حاوی دو زیرواحد پروتئینی غیر یکسان ($R1$ و $R2$) است. زیرواحد بزرگتر ($R1$) حداقل دو جایگاه اتصال به افکتور و زیرواحد کوچکتر ($R2$) یک آهن غیرهمی و یک رادیکال تیروزیل آزاد پایدار دارد. این دو زیرواحد توسط ژن‌هایی بر روی کروموزوم‌های متفاوت کد می‌شوند. نسبت ملکول‌های mRNA مربوط به این زیرواحدها و در نتیجه پروتئین‌های آنها، در هنگام عبور سلول‌ها از چرخه سلولی ثابت باقی نمی‌ماند. اخیراً یک همولوگ $R2$ شناسایی شده است (تحت عنوان p53R2 مورد اشاره قرار می‌گیرد).



شکل ۱۹-۲۰ تنظیم سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی. بیکان‌های پیوسته اشاره به واکنش‌هایی دارند که توسط آنزیم‌ها کاتالیز می‌شوند. و بیکان‌های منقطع، مهار توسط محصولات واکنش را نشان می‌دهند.



شکل ۲۰-۲۰ سنتز از ابتدای $2'$ -داکسی ریبونوکلوئیدها از ریبونوکلوئیدها.

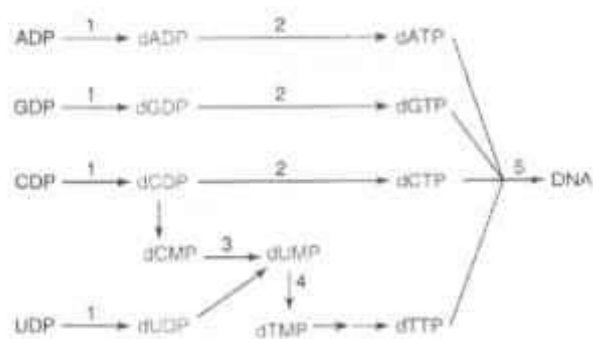
جدول ۵-۲۰ • نوکلئوزید ۵' - تری فسفات ها به عنوان تنظیم کننده های فعالیت ریبونوکلئوتید ردوکتاز

سوپسترا	افکتور اصلی مثبت	افکتور اصلی منفی
CDP	ATP	dATP, dGTP, dTTP ^a
UDP	ATP	dATP, dGTP, dTTP ^a
ADP	dGTP	dATP
GDP	dTTP	dATP

^a به ترتیب کاهش تأثیر (از چپ به راست).

p53R2 حاوی یک رادیکال تیروزیل آزاد است و R1 را جهت تولید فعالیت ریبونوکلئوتید ردوکتاز تکمیل می کند. نقش دقیق p53R2 هنوز به خوبی مشخص نشده است، ولی اطلاعاتی در حال ظهور هستند که نشان می دهند p53R2 در ترمیم آسیب DNA و همانندسازی DNA میتوکندریایی نقش دارد. برای تکمیل چرخه کاتالیتیک، پروتئین های دارای وزن ملکولی کوچک، تیوردوکسین یا گلویتاردوکسین، همراه با NADPH جهت تولید مجدد گروه های سولفیدریل بر روی تیوردوکسین یا گلویتاردوکسین، مورد نیاز می باشند.

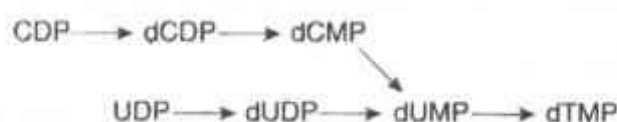
فعالیت ریبونوکلئوتید ردوکتاز تحت کنترل آلوستریک بسیار سختی قرار دارد. با وجود اینکه احیاء هر سوپسترا نیاز به یک افکتور (نوکلئوزید ۵' - تری فسفات) مثبت اختصاصی دارد، محصولات dNTP می توانند به عنوان افکتورهای منفی قوی این آنزیم عمل کنند. اثرات نوکلئوزید ۵' - تری فسفات ها به عنوان تنظیم گرهای فعالیت ریبونوکلئوتید ردوکتاز در جدول ۵-۲۰ خلاصه شده اند. ۲' - داکسی ATP مهارکننده قوی احیاء تمامی چهار سوپسترا، یعنی UDP، CDP، GDP و ADP است؛ dGTP سبب مهار احیاء CDP، UDP و GDP شده و dTTP احیاء GDP، UDP و ADP را مهار می کند. لذا برحسب سوپسترا، dGTP و dTTP به عنوان افکتورهای مثبت یا منفی فعالیت ریبونوکلئوتید ردوکتاز عمل می کنند. این به معنی آن است که با وجود اینکه dCTP به عنوان فعالگر مثبت برای احیاء ADP لازم است، همچنین به عنوان یک مهارکننده مؤثر احیاء GDP و UDP عمل می کند. مهار مؤثر ریبونوکلئوتید ردوکتاز توسط dATP، dGTP یا dTTP توجیه می کند که چرا غلظت های بالای ۲' - داکسی آدنوزین، ۲' - داکسی گوانوزین و تیمیدین به دلیل تجمع داخل سلولی dATP، dGTP و dTTP، برای انواع مختلفی از سلول ها سمی است. همان طور که در شکل ۲۰-۲۱ خلاصه شده است، ریبونوکلئوتید ردوکتاز به شکل منحصر



شکل ۲۰-۲۱ نقش ریبونوکلئوتید ردوکتاز در سنتز DNA. آنزیم های کانالیزکننده واکنش ها عبارتند از (۱) ریبونوکلئوتید ردوکتاز، (۲) نوکلئوزید ۵' - دی فسفات کیناز، (۳) داکسی-سیتیدیلات دآمیناز، (۴) تیمیدیلات سنتاز، و (۵) DNA پلیمراز.

به فردی مسئول کاتالیز واکنش های محدودکننده - سرعت سنتز از ابتدا ۲' - داکسی-ریبونوکلئوزید ۵' - تری فسفات ها از ریبونوکلئوزید ۵' - دی فسفات ها برای همانندسازی و ترمیم DNA می باشد. مهارکننده های ریبونوکلئوتید ردوکتاز مهارکننده های قوی سنتز DNA و بنابراین همانندسازی سلول هستند.

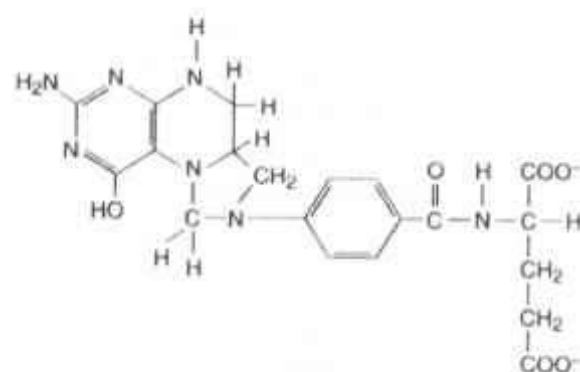
سنتز داکسی تیمیدیلات نیاز به N^5, N^{10} -متیلن تتراهیدروفولات دارد. ۲'-داکسی تیمیدین ۵'-منوفسفات (dTMP) طی یک واکنش بی‌همتا مستقیماً از ۲'-داکسی اوریدین ۵'-منوفسفات (dUMP) سنتز می‌شود. تیمیدیلات ستاز انتقال واحد یک کربنه از N^5, N^{10} -متیلن تتراهیدروفولات (شکل ۲۲-۲۰) به dUMP را کاتالیز می‌کند که به‌طور همزمان همراه با احیاء این واحد به گروه متیل می‌باشد. این واکنش در شکل ۲۳-۲۰ نشان داده شده است. در این واکنش، N^5, N^{10} -متیلن تتراهیدروفولات به عنوان یک دهنده یک-کربنه و همچنین به عنوان یک احیاء‌کننده عمل می‌کند. این تنها واکنشی است که طی آن تتراهیدروفولات، به عنوان یک حامل یک-کربنه، به دی‌هیدروفولات اکسیده می‌شود. هیچ مکانیسم تنظیمی شناخته‌شده‌ای برای این واکنش وجود ندارد. سوسترای این واکنش می‌تواند از دو مسیر متفاوت حاصل شود.



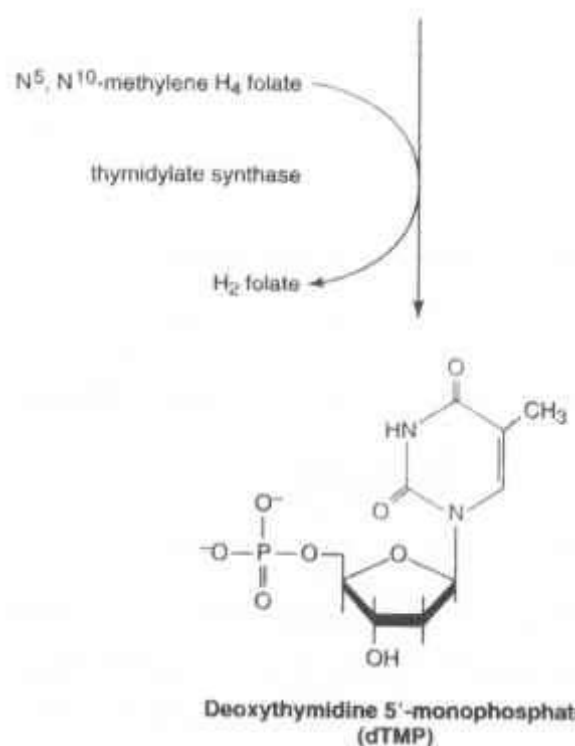
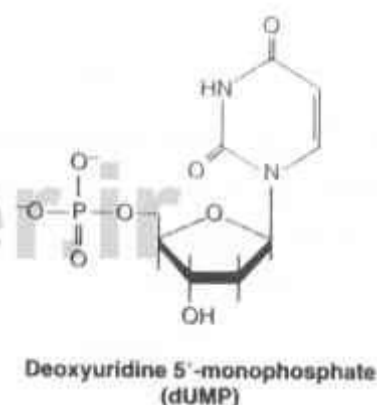
در هر دو مسیر، dCDP یا dUDP، در واکنش‌هایی تولید می‌شوند که توسط ریبونوکلوئید ردوکتاز کاتالیز می‌گردند. در یک مسیر، dUMP از dUDP تولید می‌شود، در حالی که در مسیر دیگر، dCMP به dUMP دآمین می‌شود. مطالعات نشان‌دهنده‌ی نشان می‌دهند که مسیر اصلی تولید dUMP مستلزم دآمیناسیون dCMP توسط dCMP دآمیناز می‌باشد؛ این آنزیم در معرض تنظیم آلوستریک توسط dCTP به عنوان افکتور مثبت و dTTP به عنوان افکتور منفی قرار دارد (شکل ۲۴-۲۰). این تنظیم dCMP دآمیناز توسط dCTP و dTTP به سلول‌ها این امکان را می‌دهد تا نسبت صحیح dCTP و dTTP را برای سنتز DNA حفظ کنند.

تبدیلات متقابل پیریمیدین‌ها: نوکلئوزیدها و نوکلئوتیدهای داکسی‌ریبوپیریمیدینی

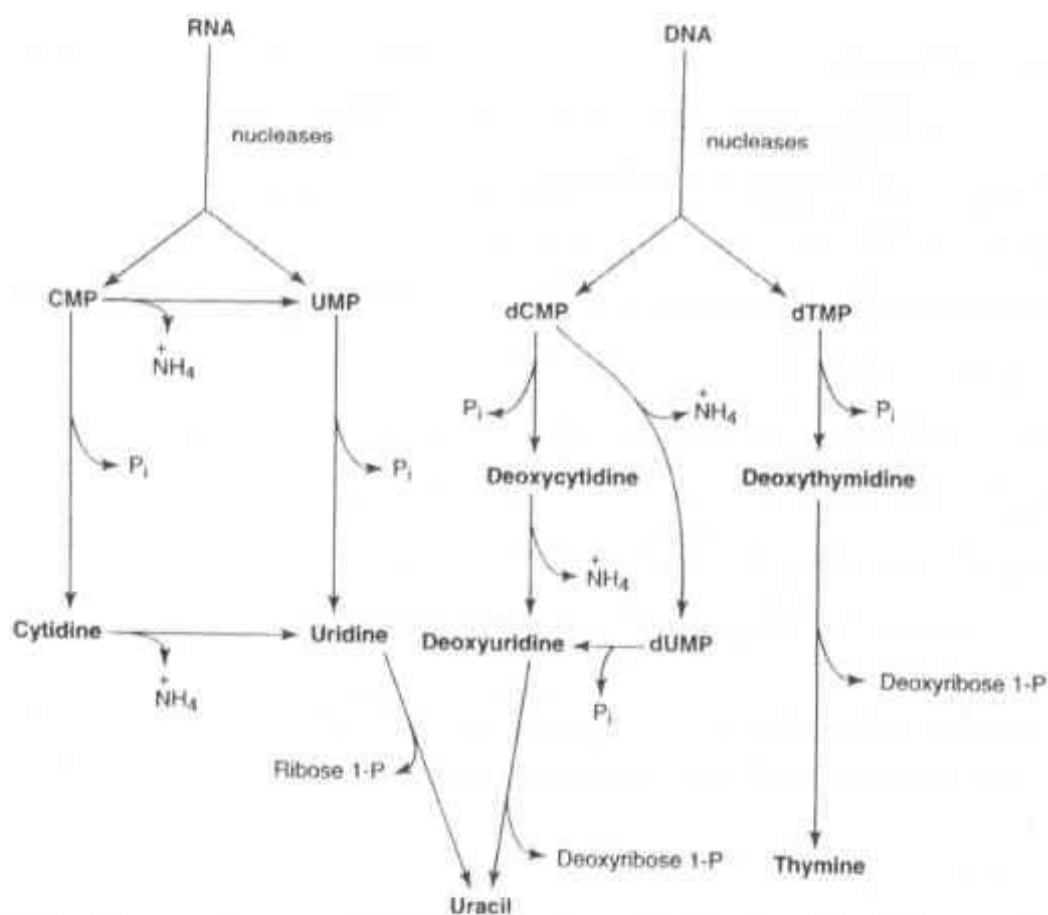
مسیرهای متابولیکی برای تبدیل متقابل AMP و GMP (شکل ۱۰-۲۰ را ببینید) طوری تنظیم می‌شوند تا مقادیر داخل سلولی مناسب نوکلئوتیدهای آدینی و گوانینی حفظ گردد. مسیرهایی نیز برای تبدیل متقابل نوکلئوتیدهای پیریمیدینی وجود دارند که به‌خصوص در مورد داکسی‌ریبونوکلوئیدهای پیریمیدینی مهم می‌باشند که در شکل ۲۵-۲۰ خلاصه شده‌اند. توجه داشته باشید که dCTP و dTTP افکتورهای مثبت و منفی اصلی در تبدیلات متقابل و بازیافت داکسی‌ریبونوکلوئیدها هستند. داکسی‌ریبونوکلوئید کینازهای اختصاصی در سلول‌های پستانداران وجود دارند که مرحله متعهدکننده تولید ۲'-داکسی ریبونوکلوئید ۵'-منوفسفات‌ها را کاتالیز می‌کنند. اینها شامل کینازهایی برای تیمیدین، داکسی‌گوانوزین و داکسی‌سیتیدین می‌باشند. منوفسفات‌ها توسط نوکلئوتید کینازهای نسبتاً غیراختصاصی



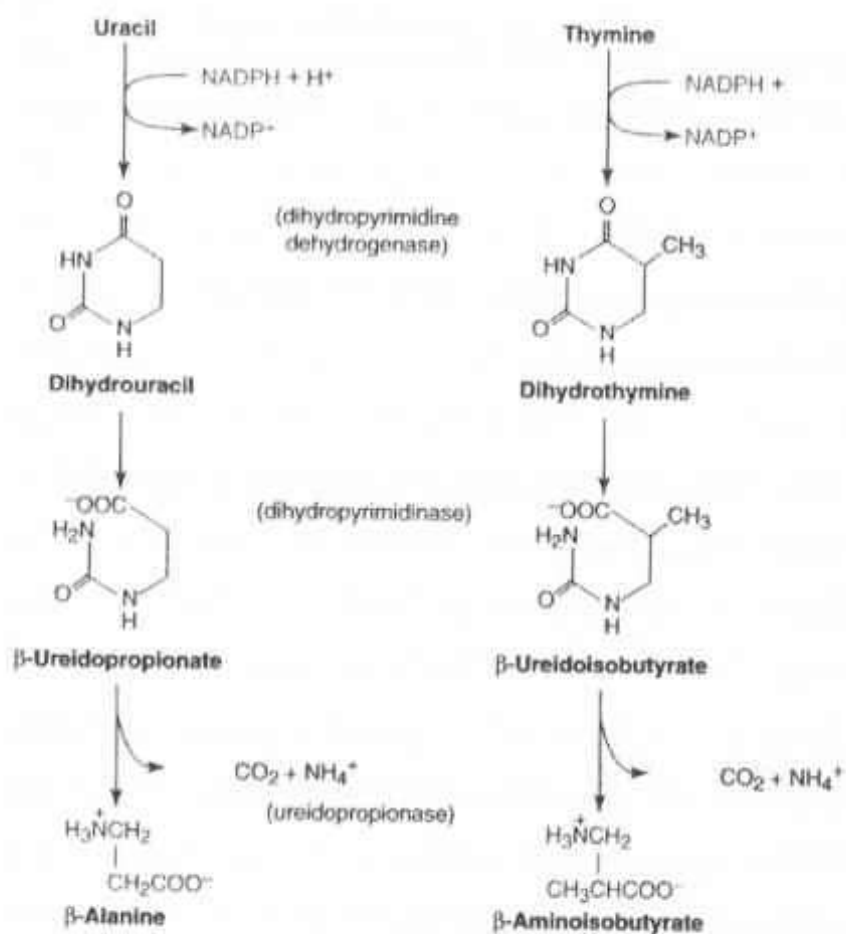
شکل ۲۲-۲۰ ساختمان N^5, N^{10} -متیلن تتراهیدروفولات (H4folate).



شکل ۲۳-۲۰ سنتز ۲'-داکسی تیمیدین منوفسفات.



شکل ۲۶-۲ مسیرهای تخریب نوکلئوتیدهای پیریمیدینی.



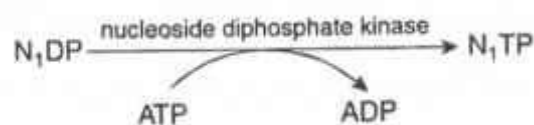
شکل ۲۷-۲ تخریب اوراسیل و تیمین و به محصولات انتهایی.

یا نوکلئوتیدهای داکسی تیمیدینی به دست آورد. افزایش دفع اسید β -آمینوایزوبوتیریک در بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی یا اشعه درمانی مشاهده می‌گردد که در آنها تعداد زیادی سلول از بین رفته و DNA آنها تخریب می‌شود.

آنزیم‌های کاتالیزکننده تجزیه اوراسیل و تیمین (دی‌هیدروپیریمیدین دهیدروژناز، دی-هیدروپیریمیدیناز و اوریدوپروپیناز) ارجحیتی را برای اوراسیل یا تیمین به عنوان سوبسترا یا محصولات واکنش خود نشان نمی‌دهند.

۱۰-۲۰ • نوکلئوزید و نوکلئوتید کینازها

سستز از ابتدا هر دو نوکلئوتید پورینی و پیریمیدینی همراه با تولید نوکلئوزید منوفسفات‌ها می‌باشد. به علاوه، بازیافت‌ها نوکلئوبازها توسط فسفوریبوزیل ترانسفرازها یا نوکلئوزیدها توسط نوکلئوزید کینازها نیز همراه با تولید نوکلئوزید $5'$ -منوفسفات‌ها می‌باشد. این موضوع به خصوص در سلول‌هایی نظیر گلبول‌های قرمز حائز اهمیت می‌باشد که قادر به سستز از ابتدا نوکلئوتیدها نیستند. نوکلئوتید کینازها نوکلئوزید $5'$ -منوفسفات‌ها را به نوکلئوزید $5'$ -دی‌فسفات‌ها و به همین ترتیب نوکلئوزید $5'$ -دی‌فسفات‌ها را به نوکلئوزید $5'$ -تری‌فسفات‌ها تبدیل می‌کنند. اینها واکنش‌های مهمی هستند، زیرا در اکثرها واکنش‌هایی که در آنها نوکلئوتیدها فعالیت دارند، نیاز به (اساساً) نوکلئوزید $5'$ -تری‌فسفات‌ها و نوکلئوزید $5'$ -دی‌فسفات‌ها می‌باشد. برخی از این نوکلئوزید کینازها، به خصوص داکسی-نوکلئوزید کینازها (ارتباط بالینی ۸-۲۰)، شدت بالای ویژگی را نسبت به بخش‌های بازی و قندی نشان می‌دهند، در حالی که بقیه کمتر اختصاصی می‌باشند. نوکلئوتید کینازها نیز مقداری ویژگی سوسترایی دارند. سلول‌های پستانداران غلظت بالایی از نوکلئوزید دی‌فسفات کینازها را دارند که از نظر دهنده فسفات یا گیرنده فسفات به عنوان باز پورینی یا پیریمیدینی یا نوع قند، نسبتاً غیراختصاصی می‌باشند. این واکنش به صورت زیر است:



از آنجایی که ATP با بیشترین غلظت در اکثر سلول‌ها وجود دارد و به راحتی طی گلیکولیز یا فسفریلاسیون اکسیداتیو تولید می‌شود، احتمالاً دهنده اصلی فسفات در این واکنش‌ها است.

۱۱-۲۰ • آنزیم‌های متابولیزه‌کننده نوکلئوتیدها به عنوان تابعی از چرخه سلولی

برای تنظیم دقیق سستز نوکلئوتیدها لازم است مکانیسم‌هایی در دسترس سلول‌ها قرار داده شود که نیاز آنها به پیش‌سازهای ریبونوکلئوتیدی و داکسی‌ریبونوکلئوتیدی را در زمان افزایش سستز RNA و همانندسازی DNA برطرف کنند. برای رفع این نیازها، سلول‌ها مقادیر آنزیم‌های



سندروم آنسفالوپاتی عصبی-گوارشی میتوکندریایی^۱ (MNGIE)

و یا dUTP در میتوکندری‌ها و قرارگیری آنها در DNA میتوکندریایی در هنگام همانندسازی DNA میتوکندریایی می‌شوند. به دلیل DNA میتوکندریایی غیرطبیعی، تظاهرات بالینی نمایان می‌شوند، ولی اساس دقیق آنها را نمی‌توان توجیه نمود. این مورد جالب و همچنین مثال دیگری از تأثیر در سطح DNA هسته‌ای می‌باشد که عوارض جدی را بر روی سنتز DNA میتوکندریایی و عملکرد سلول دارد.

با وجود اینکه عموماً از دست رفتن فعالیت تیمیدین فسفریلاز به عنوان علت MNGIE مورد قبول می‌باشد، این موضوع مورد سؤال می‌باشد که آیا MNGIE از دست رفتن فعالیت ۵'-تیمین فسفریلازی در نتیجه مطالعات آنها حاصل شده است.

MNGIE (OMIM ۶۰۳۰۴۱) با ناهنجاری‌های خارجی عضلات چشم، مشکلات گوارشی، کاشکسی، و نوروپاتی محیطی مشخص می‌گردد. جهش‌های متعددی در ژن ECGF1 (فاکتور رشد آندوتلیال مشتق از پلاکت)^۲ گزارش شده‌اند که مرتبط با این سندروم می‌باشند. این سندروم یک بیماری پیشرونده است. از نظر بیوشیمیایی، این حالت از نقصی در ژن مربوط به فعالیت تیمیدین فسفریلاز سیتوزولی حاصل می‌شود. تیمیدین فسفریلاز فسفرولیاز قابل برگشت dThd یا dUrd را به ترتیب به تیمین یا اوراسیل کاتالیز می‌کند. با وجود اینکه این واکنش از نظر ترمودینامیکی قابل برگشت است، به دلیل اینکه غلظت محصولات برای واکنش برگشت مساعد نیست، تنها جهت کاتابولیک آن به‌طور فیزیولوژیک انجام می‌شود. در نتیجه کاهش فعالیت تیمیدین فسفریلاز، مقادیر سیستمیک تیمیدین و داکسی اوریدین به میزان زیادی افزایش می‌یابد، زیرا تجزیه آنها ادامه نمی‌یابد. در نتیجه، این نوکلئوتیدها باز یافت شده و منجر به افزایش dTTP

1. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy Syndrome

2. Platelet-derived Endothelial Growth Factor

www.Lehninger.ir

اختصاصی را طی دوره‌های بسیار اختصاصی چرخه سلولی افزایش می‌دهند که در تولید نوکلئوتیدها نقش دارند (ص ۲۱۴).

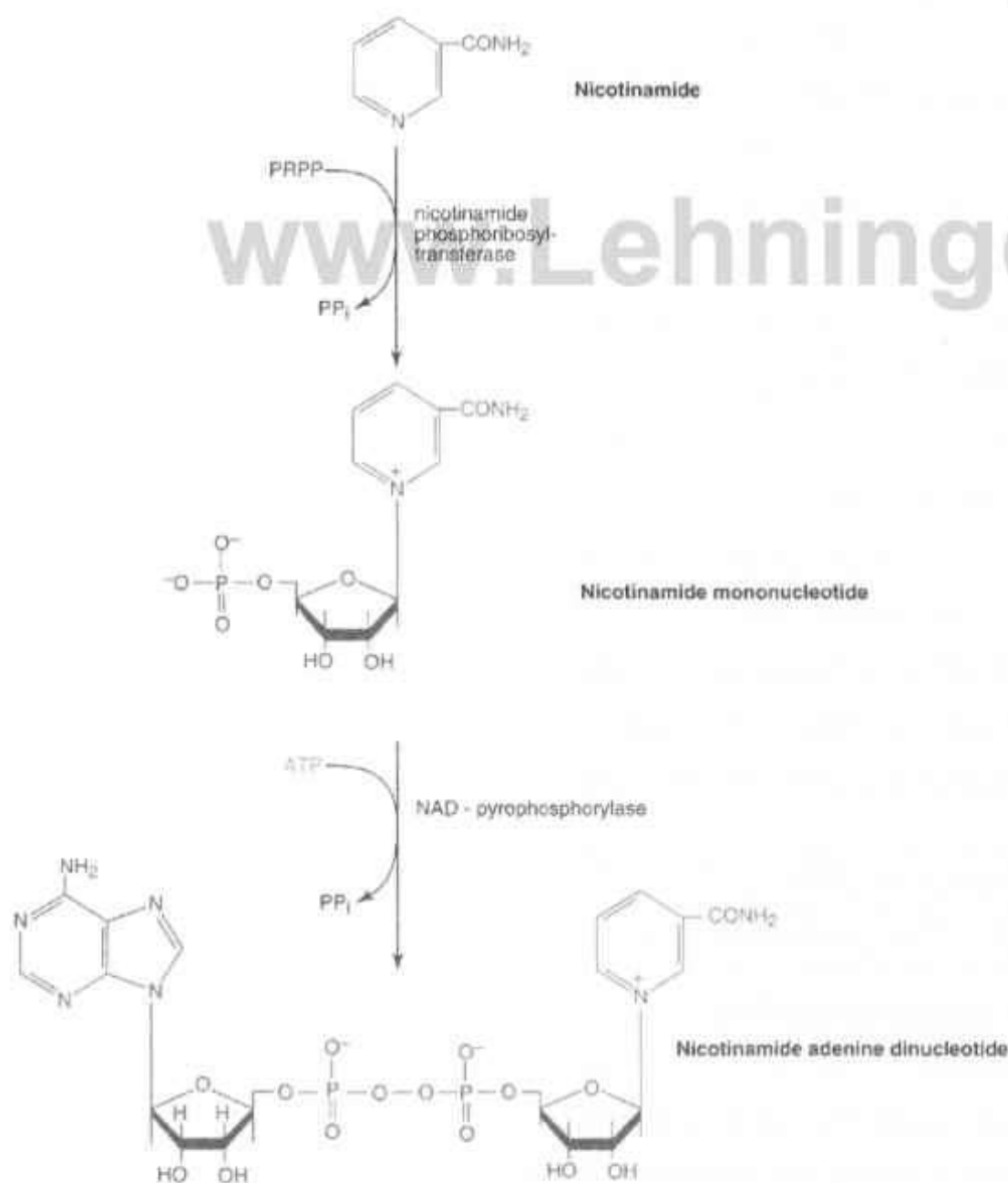
آنزیم‌های درگیر در سنتز نوکلئوتیدهای پورینی و تبدیل متقابل آنها که طی فاز S سلول افزایش می‌یابند، شامل PRPP آمیدوترانسفراز و IMP دهیدروژناز می‌باشند. آنزیم‌های درگیر در سنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدینی که طی فاز S افزایش می‌یابند، شامل آسپارات ترانس-کربامیلاز، دی‌هیدرواوروتاز، دی‌هیدرواوروتات دهیدروژناز، اوروتات فسفوریبوزیل ترانسفراز و CTP سنتتاز می‌باشند. بسیاری از آنزیم‌هایی که در سنتز و تبدیل متقابل داکسی‌ریبو-نوکلئوتیدها نقش دارند نیز طی فاز S افزایش می‌یابند. ریبونوکلئوتید ردوکتاز، تیمیدین کیناز، dCMP دامیناز، تیمیدیلات سنتاز و dTMP کیناز جزء این آنزیم‌ها هستند.

در حالت استراحت، مخزن داکسی ریبونوکلئوتیدی فوق‌العاده کوچک است (کمتر از $1 \mu\text{M}$) است. در هنگام سنتز DNA و در نتیجه افزایش فعالیت ریبونوکلئوتید ردوکتاز، غلظت داکسی ریبونوکلئوتیدها به $10-20 \mu\text{M}$ می‌رسد. هرچند این میزان تنها سنتز DNA را تا چند دقیقه حفظ می‌کند، در حالی که همانندسازی کامل DNA نیاز به چندین ساعت زمان دارد. لذا نه تنها لازم است میزان فعالیت ریبونوکلئوتید ردوکتاز افزایش یابد، بلکه همچنین این افزایش می‌بایست برای فراهم‌سازی سوسترهای مورد نیاز سنتز DNA حفظ شود. همچنین لازم است مخازن dNTPs برای ترمیم DNA حفظ شوند. شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند در پاسخ به آسیب DNA، فعالیت ریبونوکلئوتید ردوکتاز نیز

افزایش می‌یابد. از آنجایی که بافت‌های در حال رشد نظیر کبد در حال رزتراسیون، بافت‌های رویانی، و سلول‌های مخاطی روده برای همانندسازی DNA و سنتز RNA آماده می‌شوند، این بافت‌ها همچنین افزایش مقادیر آنزیم‌های کلیدی درگیر در سنتز و تبدیلات متقابل نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی به همراه کاهش مکمل در میزان آنزیم‌های کاتالیزکننده واکنش‌های تجزیه این پیش‌سازها، را نشان می‌دهند. این تغییرات در مقادیر آنزیم‌ها واقعاً انعکاسی از نسبت سلول‌هایی است که در یک بافت در فاز S قرار دارند.

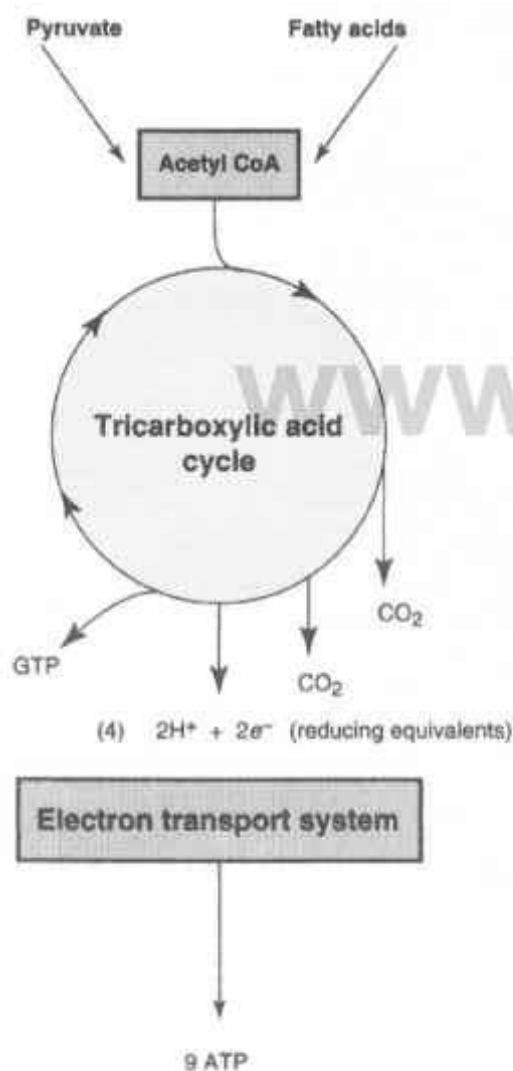
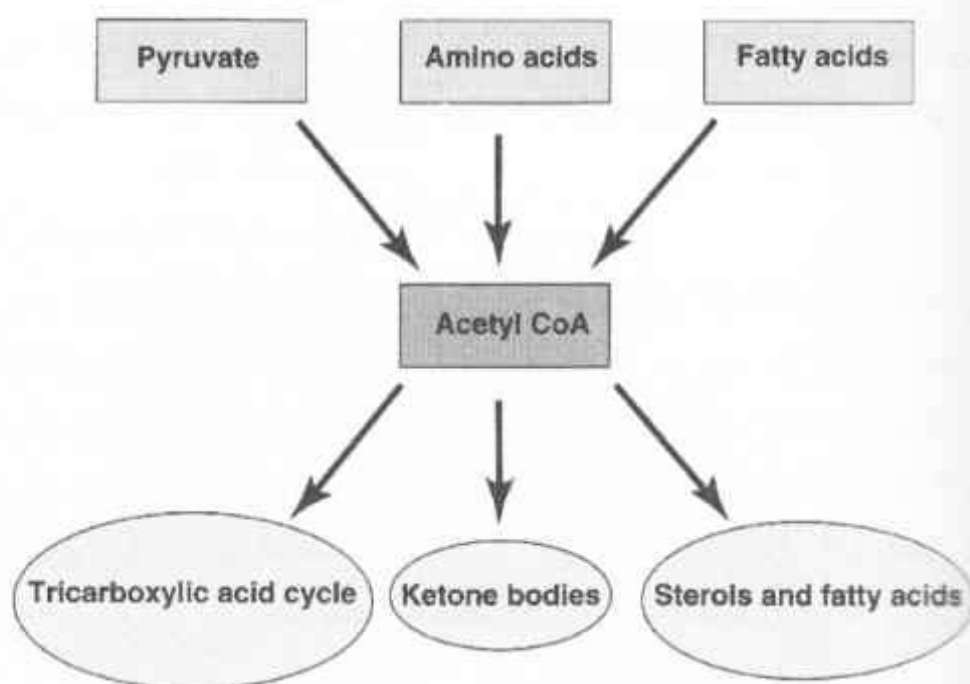
۱۲-۲۰ • سنتز کوآنزیم‌های نوکلئوتیدی

خصوصیت مشترک کوآنزیم‌های نوکلئوتیدی NAD و FAD و کوآنزیم آ وجود یک بخش ویتامینی است و AMP موجود، در ساختمان هر کدام از آنها مستقیماً در واکنشی که هر کدام از این کوآنزیم‌ها شرکت دارند، وارد عمل نمی‌شود. در شکل ۲۸-۲۰ ساختمان و نحوه سنتز NAD و مسیر سنتز آن در سلول‌های پستانداران نشان داده شده است.



شکل ۲۸-۲۰ مسیر سنتز نیکوتینامید آدنین نوکلئوتید.

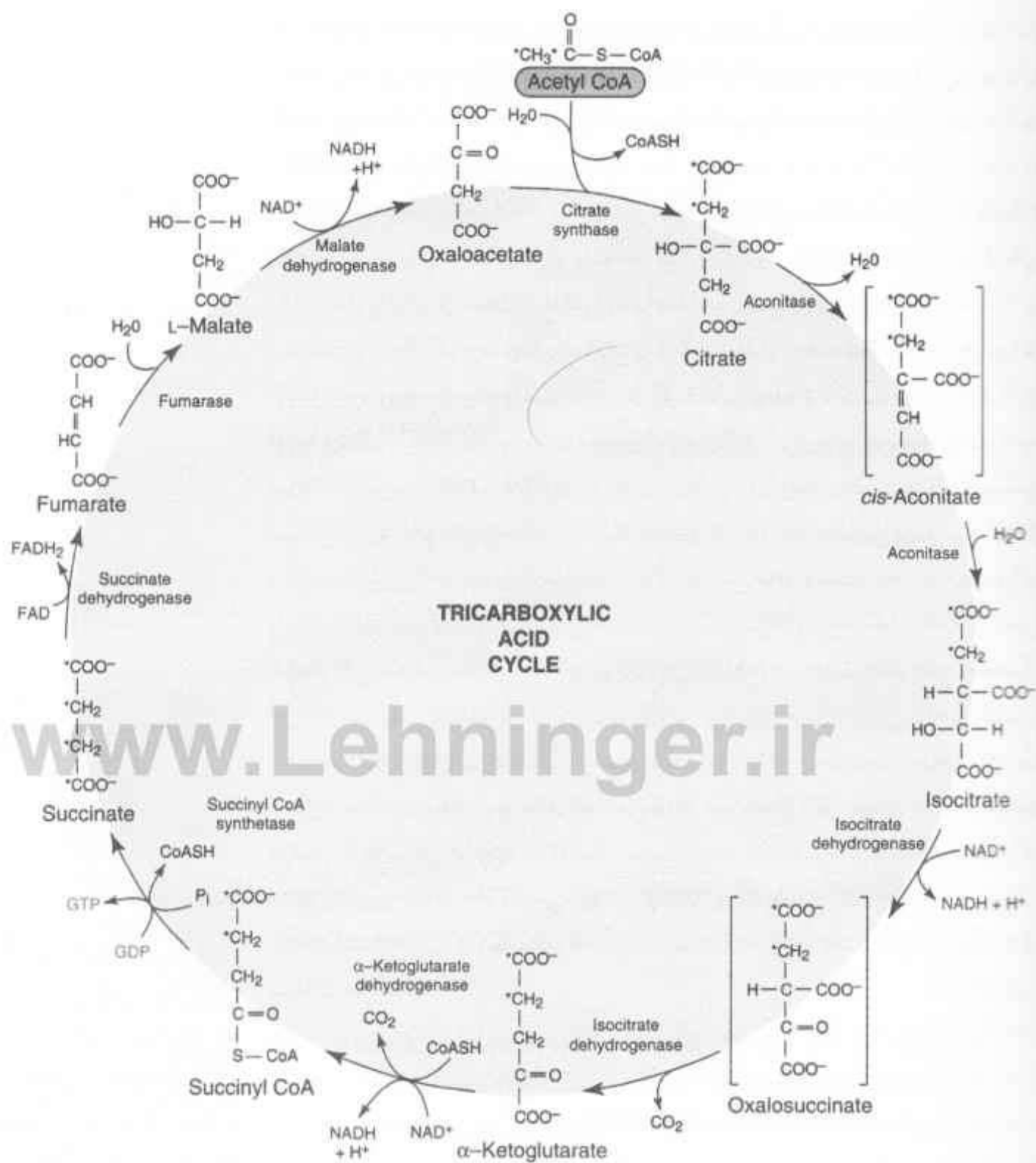
شکل ۱۶-۱۴ منابع و سرنوشت‌های استیل کوآ.



اساسی آن را در سال ۱۹۳۷ مطرح نمود، نیز مورد اشاره قرار می‌گیرد. موقعیت اصلی آنزیم‌های چرخه TCA در میتوکندری است، ولی ایزوزیم‌های مربوط به برخی آنزیم‌ها در سیتوزول نیز وجود دارند. این موقعیت برای کمپلکس پیرووات دهیدروژناز و توالی β -اکسیداسیون اسیدهای چرب مناسب است که دو منبع اصلی استیل کوآ هستند و در داخل میتوکندری قرار دارند. چهار واکنش چرخه TCA الکترون‌ها را به NAD^+ یا FAD انتقال می‌دهند. سپس $NADH$ یا $FADH_2$ حاصل توسط زنجیر انتقال الکترون (زنجیر انتقال الکترون یا زنجیر تنفس) در جهت تولید انرژی اکسیده شده و برای تولید ATP به طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو به مصرف می‌رسد (ص ۷۷۶). آنزیم‌های زنجیر انتقال الکترون و آنهایی که در سنتز ATP نقش دارند، منحصرأ در میتوکندری‌ها وجود دارند. شکل ۱۷-۱۴ مرور کلی بر واکنش‌های چرخه TCA دارد. در اولین مرحله، بخش استیل از استیل کوآ با اگزالواستات (یک اسید دی‌کربوکسیلیک ۴ کربنه) ترکیب شده و تولید سیترات (یک اسید تری‌کربوکسیلیک ۶ کربنه) می‌کند. بعد از نوآرایی کربن‌های سیترات، دو واکنش دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو منجر به تولید دو ملکول CO_2 ، دو ملکول $NADH + H^+$ و یک ملکول سوکسینات (یک اسید دی‌کربوکسیلیک ۴ کربنه) و یک پیوند پرانرژی در GTP می‌گردد. دو واکنش اکسیداسیون دیگر همراه با تولید ملکول دیگر $NADH + H^+$ ، یک ملکول $FADH_2$ و تولید مجدد اگزالواستات می‌باشد.

به‌طور خلاصه، سوپسترای چرخه TCA واحد دو کربنه استیل کوآ و محصولات یک دور کامل چرخه شامل دو ملکول CO_2 ، یک پیوند پر-انرژی فسفاتی (به‌صورت GTP)، سه ملکول $NADH$ و یک ملکول $FADH_2$ می‌باشد. $NADH$ و $FADH_2$ بعداً توسط زنجیر انتقال الکترون همراه با تولید ۹ ملکول ATP اکسیده می‌شوند (صفحه ۷۷۶ را برای

شکل ۱۷-۱۴ تشریح کلی اکسیداسیون مواد غذایی در جهت تولید انرژی برای سنتز ATP در داخل میتوکندری‌ها. استیل کوآ حاصل از اکسیداسیون پیرووات و اسیدهای چرب توسط چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک اکسیده شده تا اکی‌والان‌های احیاءکننده حاصل شوند که خود توسط سیستم انتقال الکترون اکسیده می‌گردند. انرژی که طی فرایند اکسیداتیو آزاد می‌شود، صرف سنتز ATP می‌گردد.



شکل ۱۸-۱۴ چرخه اسید تری کربوکسیلیک. کربن‌های ستاره‌دار، سرنوشت گروه استیل را نشان می‌دهند.

عنوان سم موش کش مورد استفاده قرار گرفته است؛ LD_{50} یا دوز کشنده برای ۵۰٪ حیواناتی که آن را مصرف می‌کنند، ۲ mg برای هر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد.

ایزوسیترات دهیدروژناز ایزوسیترات را طی یک واکنش دکربوکسیلاسیون اکسیداتیو به α -کتوگلوترات تبدیل می‌کند که همراه با احیاء NAD^+ به $\text{NADH} + \text{H}^+$ می‌باشد. ایزوسیترات دهیدروژناز پستانداران نیاز به NAD^+ به عنوان گیرنده اکی‌والان‌های احیاء کننده

برای سنتز NAD نیاز به نیاسین می‌باشد. NAD طی سه مسیر مختلف به ترتیب از تریپتوفان، نیکوتینامید و اسید نیکوتینیک قابل سنتز است. وقتی میزان تریپتوفان بیش از میزان مورد نیاز برای سنتز پروتئین یا سرئوتنن است، این اسید آمینه می‌تواند صرف سنتز NAD شود. این وضعیت احتمالاً در اکثر افراد وجود ندارد و به همین دلیل لازم است که نیاسین در رژیم غذایی وجود داشته باشد.

سنتز NAD توسط هر کدام از این مسیرها نیاز به PRPP به عنوان دهنده ریبوز ۵-فسفات دارد. نیکوتینامید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات (NADP) با فسفریلاسیون NAD تولید می‌شود. NAD، NADH، NADP و NADPH نقش‌های اختصاصی را در متابولیسم سلولی مرتبط با تولید انرژی دارند. در این نقش‌ها، این کوآنزیم‌ها متحمل واکنش‌های اکسیداسیون-احیاء قابل برگشت می‌شوند. هرچند، مسیرهای مهمی وجود دارند که در آنها NAD به عنوان دهنده یک سوپسترا عمل کرده و طی واکنش مصرف می‌شود. این مسیرها شامل ADP-ریبوز ترانسفرازها (پلی ADP پلیمرازها [PAPRs])، ADP ریبوز سنتازها و سیرتوین‌ها^۱ (لیزین پروتئین داستیل‌های نوع III) می‌باشند. مصرف NAD طی این واکنش‌ها با فرایندهایی ارتباط دارند که بیان ژن، به حرکت درآمدن کلسیم، حفاظت عصبی^۲، مرگ و افزایش سن را کنترل می‌کنند.

ساختارهای مربوط به FMN و FAD در شکل ۲۹-۲۰ نشان داده شده‌اند. در ساختمان اینها، ریبوفلاوین ویتامینی وجود دارد. FMN و FAD نقش‌های مهمی را در واکنش‌های اکسیداسیون-احیاء برگشت‌پذیر ایفاء می‌کنند. برحسب واکنش و یا آنزیمی که در این واکنش شرکت می‌کند، نوکلئوتیدهای فلاوینی می‌توانند به عنوان کوآنزیم در واکنش‌های آنزیمی و یا به عنوان گروه پروستتیک موجود در پروتئین‌ها عمل کنند.

مسیر سنتز و ساختمان اسید پانتوتنیک در شکل ۳۰-۲۰ نشان داده شده است. این کوآنزیم به راحتی براساس نقش حیاتی و مرکزی خود به صورت استیل کوآ در متابولیسم حدواسط، قابل شناسایی است. هرچند، استیل کوآ همچنین فعالیت مهمی در استیل‌اسیون انتهای آمینوی پروتئین‌ها و گروه‌های E آمینوی ریشه‌های لیزین موجود در پروتئین‌ها دارد. این تغییرات بعد از ترجمه سبب تغییر خصوصیات بیولوژیکی این پروتئین‌های تغییر یافته شده و نقش‌های مهمی را در فعالیت‌های سلولی دارند.

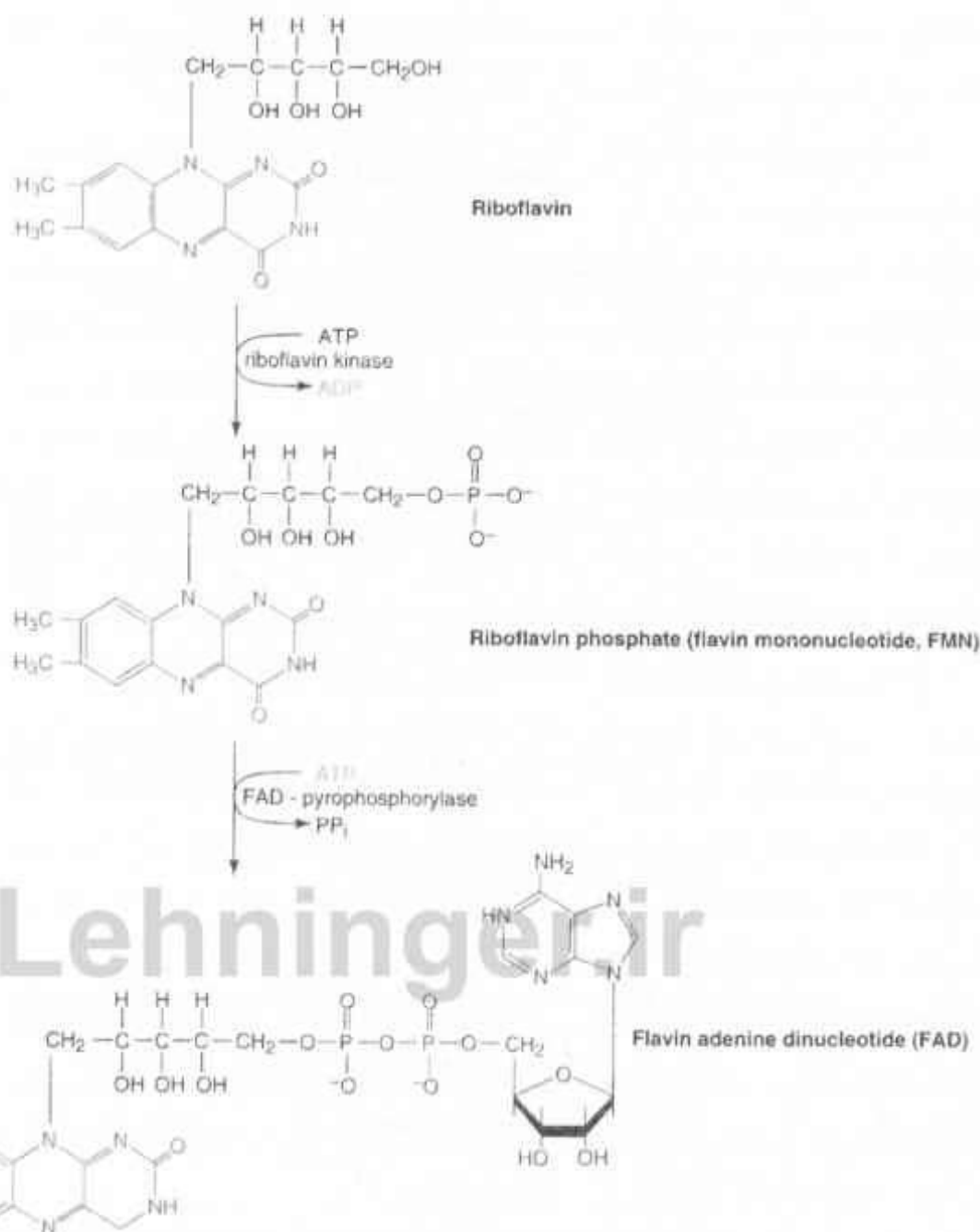
۱۳-۲۰ • عوامل شیمی درمانی که با متابولیسم نوکلئوتیدهای

پورینی و پیریمیدینی تداخل می‌کنند

سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی برای همانندسازی، حفظ و عملکرد طبیعی سلول حیاتی است. تنظیم این مسیرها مهم است، زیرا بیماری‌هایی مورد شناسایی قرار گرفته‌اند که در نتیجه نقص در این آنزیم‌های تنظیمی به وجود می‌آیند. نشان داده

1. Sirtuins

2. Neuroprotection

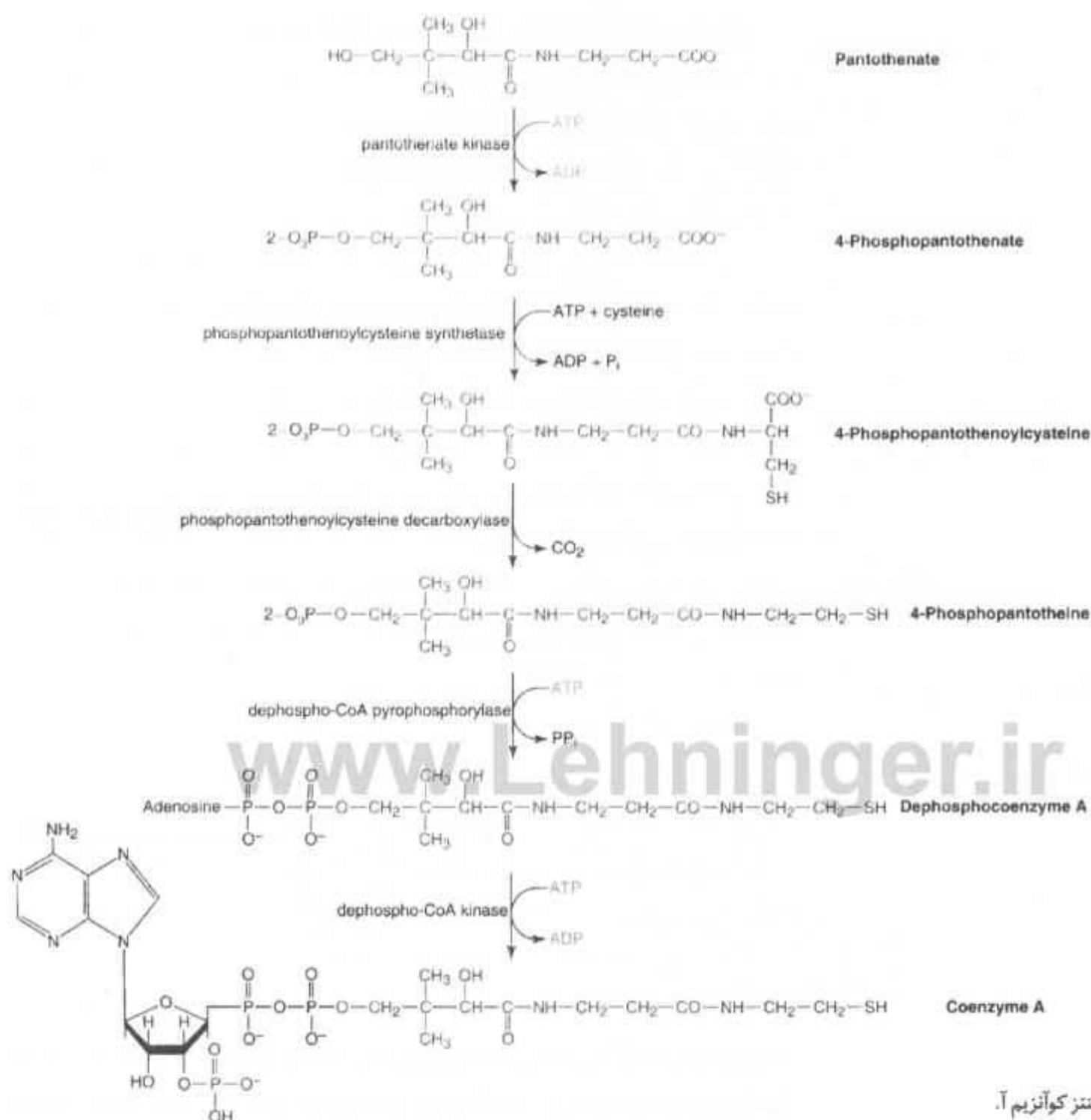


شکل ۲۹-۲۰ سنتز فلاوین آدنین دی نوکلئوتید.

شده است که ترکیبات سنتتیک و محصولات طبیعی به دست آمده از گیاهان، باکتری ها و قارچ ها که آنالوگ های ساختمانی نوکلئوبازها و نوکلئوزیدهای مورد استفاده در واکنش های متابولیک هستند، برای سلول ها سمی می باشند. این ترکیبات مهارکننده های نسبتاً اختصاصی آنزیم هایی هستند که در سنتز یا تبدیلات متقابل نوکلئوتیدی نقش دارند و ثابت شده است که در درمان بسیاری از مشکلات بالینی متنوعی مفید می باشند. اینها عموماً تحت عنوان آنتی متابولیت، آنتی فولات، آنتاگونیست های گلوتامین و سایر عوامل طبقه بندی می شوند.

مهارکننده های متابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی
آنتی متابولیت ها آنالوگ های ساختمانی بازها و نوکلئوزیدها هستند

آنتی متابولیت ها معمولاً آنالوگ های ساختمانی بازها یا نوکلئوزیدهای پورینی و پیریمیدینی هستند که با واکنش های متابولیکی بسیار اختصاصی تداخل می کنند. اینها شامل ۶- مرکاپتوپورین

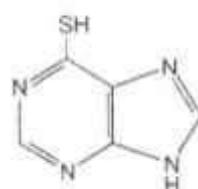


شکل ۳-۲ سنتز کوآنزیم آ.

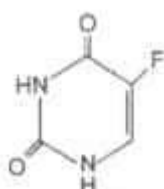
و ۶-تیوگوانین مورد استفاده در درمان لوسمی حاد، آزاتیوپرین^۱ مورد استفاده برای فرونشانی سیستم ایمنی در بیماران دارای پیوند اعضا، آلوپورینول برای درمان هیپراوریسمی، و آسیکلوویر برای درمان عفونت هرپس ویروس می باشند. شناخت جزئیات متابولیسم نوکلئوتید پورینی به ابداع این ترکیبات به عنوان دارو کمک می کند. برعکس، مطالعه مکانیسم عمل این داروها منجر به شناخت بهتر متابولیسم طبیعی نوکلئوتیدها در انسان شده است.

سه آنتی متابولیت به طور اختصاصی مورد بحث قرار می گیرند تا (۱) اهمیت مسیرهای سنتتیک از ابتدا را در متابولیسم طبیعی سلول، (۲) رخداد تنظیم این مسیرها در بدن،

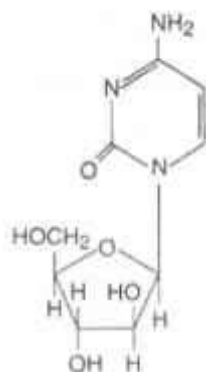
1. Azathioprine



6-Mercaptopurine



5-Fluorouracil



Cytosine arabinoside

شکل ۲۰-۳۱ ساختمان آنتی‌متابولیت‌ها،

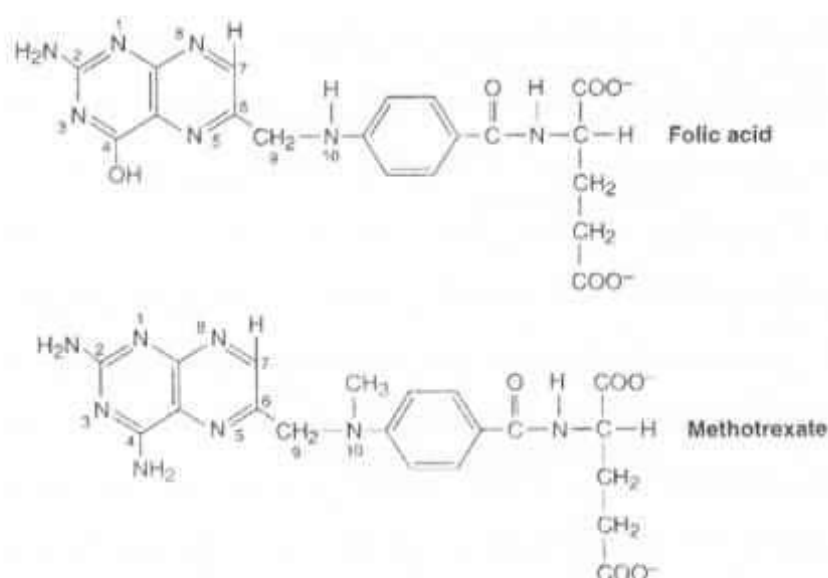
۶-مرکاپتوپورین، ۵-فلورواوراسیل، و سیتوزین آرابینوزید.

(۳) نیاز به فعال‌سازی متابولیکی این داروها با استفاده از آنزیم‌های بازیافتی سلول، و (۴) تأثیر زیاد غیرفعال‌سازی این ترکیبات بر استفاده از آنها را نشان دهند.

۶-مرکاپتوپورین (6-MP) (شکل ۲۰-۳۱) یک داروی ضدتومور مفید در انسان است. فعالیت سمی این دارو برای سلول بستگی به تولید ریبونوکلوئید ۶-مرکاپتوپورین توسط سلول‌های توموری دارد. با استفاده از PRPP و HGPRTase، ریبونوکلوئید ۵' - منوفسفات ۶-مرکاپتوپورین در سلول‌ها تولید می‌شود که به عنوان یک افکتور منفی PRPP آمیدوترانسفراز عمل می‌کند که خود مرحله متعهدکننده مسیر از ابتدا می‌باشد. این نوکلئوتید همچنین به عنوان یک مهارکننده تبدیل IMP به GMP در مرحله IMP دهیدروژناز و IMP به AMP در مرحله آدنیلوسوکسینات سنتاز عمل می‌کند. از آنجایی که ۶-مرکاپتوپورین سوبسترای برای گزانتین اکسیدوردوکتاز است و به اسید ۶-تیواوریک اکسیده می‌شود، آلپورینول معمولاً برای مهار تجزیه 6-MP و در نتیجه تقویت خصوصیات ضدتوموری آن تجویز می‌شود.

۵-فلورواوراسیل (Fura) (شکل ۲۰-۳۱) آنالوگ اوراسیل است. ۵-فلورواوراسیل فعال نیست و می‌بایست توسط آنزیم‌های سلولی به متابولیت‌های فعال ۵-فلورواوریدین ۵' - تری فسفات (FUTP) و ۵-فلورو-۲' - داکسی اوریدین ۵' - منوفسفات (FdUMP) تبدیل شود. FUTP به شکل مؤثری در داخل RNA قرار داده می‌شود و وقتی این عمل انجام شد، بلوغ پیش ساز ۴۵S rRNA به RNAهای ۲۸S و ۱۸S را مهار نموده و سبب اختلال در اسپلایسینگ pre-mRNA به mRNA وظیفه دار می‌شود. FdUMP یک مهارکننده قوی و اختصاصی تیمیدیلات سنتاز است. در حضور تتراهیدروفولات، FdUMP و تیمیدیلات سنتاز، یک کمپلکس سه تایی با اتصال کووالان FdUMP به تیمیدیلات سنتاز تولید می‌شود که منجر به مهار غیرقابل برگشت تیمیدیلات سنتاز می‌گردد. این اثر سنتز dTMP را مهار می‌کند و منجر به «مرگ بی تیمینی» سلول‌ها می‌شود.

سیتوزین آرابینوزید (AraC) (شکل ۲۰-۳۱) در درمان چندین شکل سرطان انسانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ترکیب می‌بایست توسط آنزیم‌های سلولی به سیتوزین آرابینوزید ۵' - تری فسفات (araCTP) متابولیزه شود تا اثرات سیتوتوکسیک خود را به اجرا بگذارد. araCTP با dCTP در واکنش DNA پلیمراز رقابت می‌کند و araCMP در داخل DNA قرار داده می‌شود. بدین ترتیب سنتز رشته در حال رشد DNA مهار می‌شود. از نظر بالینی، کارایی araC به عنوان یک داروی ضدلوسمی با غلظت araCTP ارتباط دارد که در سلول‌های لوسمی قابل حصول می‌باشد؛ این به نوبه خود میزان araCMP قرارگرفته در داخل DNA را کاهش می‌دهد. به نظر می‌رسد تولید araCMP توسط داکسی سیتیدین کیناز، مرحله محدودکننده - سرعت فعال‌سازی araCTP باشد. ara-C با دامیناسیون به ara-U غیرفعال می‌شود.

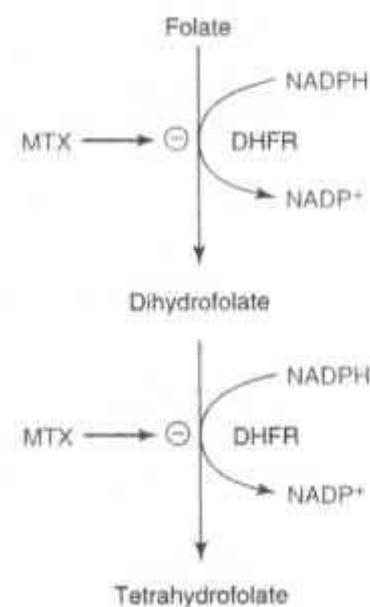


شکل ۳۲-۲۰ مقایسه ساختمان‌های مربوط به اسید فولیک و متوترکسات.

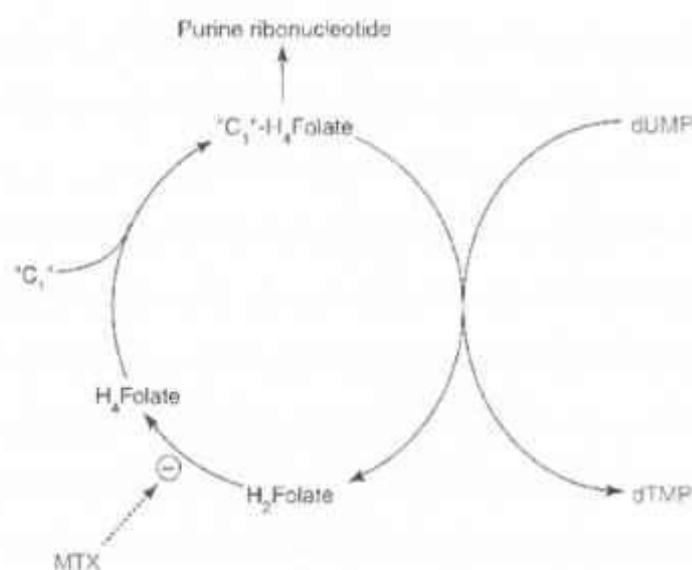
آنتی‌فولات‌ها واکنش‌هایی را مهار می‌کنند که نیاز به تتراهیدروفولات دارند

آنالوگ‌های فولات براساس ساختمان اختصاصی خود، با مراحل متابولیسمی تداخل می‌کنند که در آنها تتراهیدروفولات به عنوان سوسترا یا محصول دخالت دارد. متوترکسات (MTX) که یک آنالوگ ساختمانی سنتتیک اسید فولیک است، از طریق مهار اختصاصی دی‌هیدروفولات ردوکتاز (DHFR) با تولید دی‌هیدروفولات و تتراهیدروفولات از فولات تداخل می‌کند. MTX به عنوان یک عامل ضدتومور در درمان سرطان‌های انسانی به کار می‌رود. ساختمان اسید فولیک و MTX در شکل ۳۲-۲۰ با یکدیگر مقایسه شده‌اند. MTX فولات تنها از نظر کربن ۴ که در آن یک گروه آمینو جایگزین یک گروه هیدروکسیل می‌شود و نیتروژن ۱۰ که در آن یک گروه متیل جایگزین یک اتم هیدروژن می‌شود، با یکدیگر اختلاف دارند. MTX به طور اختصاصی دی‌هیدروفولات ردوکتاز را با K_i در دامنه 0.1 nM مهار می‌کند. واکنشی که توسط MTX مهار می‌شود، در شکل ۳۳-۲۰ نشان داده شده است.

MTX در غلظت‌های بسیار پایین برای سلول‌های پستانداران موجود در کشت سمی است. مهار دی‌هیدروفولات ردوکتاز توسط MTX سبب کاهش مخازن داخل سلولی هم‌ریبونوکلوئید ۵'-تری فسفات‌ها و هم ۲-داکسی‌ریبونوکلوئید ۵'-تری فسفات‌ها می‌شود. این اثر را می‌توان حداقل به طور نسبی با افزودن داکسی‌تیمیدین و هیپوگزانتین به محیط کشت مهار نمود. برگشت اثرات MTX توسط داکسی‌تیمیدین و هیپوگزانتین نشان می‌دهد که MTX سبب تخلیه هم‌داکسی‌تیمیدین و هم نوکلئوتیدهای پورینی در سلول‌ها می‌شود. شکل ۳۴-۲۰ ارتباط بین تتراهیدروفولات، سنتز از ابتدا نوکلئوتید پورینی، و تولید dTMP را نشان می‌دهد. توجه داشته باشید که در واکنش تیمیدیلات سنتز، دی‌هیدروفولات تولید می‌شود. به واسطه تخلیه مخازن تتراهیدروفولات، سلول‌ها قادر به سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی یا تیمیدیلات نخواهند بود، مگر اینکه دی‌هیدروفولات تولیدی سریعاً بتواند به تتراهیدروفولات احیاء گردد.



شکل ۳۳-۲۰ محل‌های مهار توسط متوترکسات.



شکل ۳۴-۲ ارتباط بین H₄folate، سنتز از ابتدای نوکلئوتیدهای پورینی، و سنتز dTMP.

در درمان لوسمی های انسانی، سلول های طبیعی می توانند با استفاده از N⁵-فرمیل تتراهیدروفولات از اثرات سمی دوز بالای MTX رهایی پیدا کنند. MTX همچنین به شکل موفقیت آمیزی با دوزهای بسیار پایین در درمان آرتریت روماتوئید (RA) مورد استفاده قرار گرفته است، هرچند اساس ملکولی عملکرد MTX در این ناهنجاری ناشناخته می باشد. به خوبی مشخص نیست که اثرات درمانی MTX در RA با اثرات آن بر روی متابولیسم نوکلئوتیدها ارتباط داشته باشد. هرچند، ذکر این نکته جالب توجه می باشد که یکی از محل های مشخص شده اثر لفلونومید که داروی دیگر مورد استفاده در درمان RA است، مهار دی هیدرواوروات دهیدروژناز میتوکندریایی می باشد.

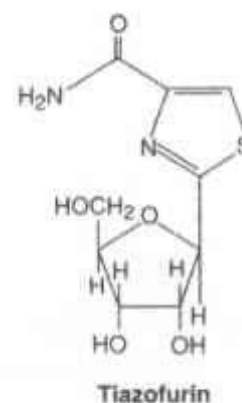
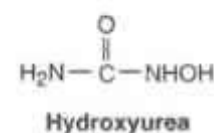
آنتی فولات های جدیدتری سنتز شده اند که مهارکننده های نسبتاً اختصاصی تر تیمیدیلات سنتز یا سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی، ولی نه هر دو، هستند. این ترکیبات در مرحله کارآزمایی بالینی درمان سرطان قرار دارند.

آنتاگونیست های گلوتامین آنزیم هایی را مهار می کنند که گلوتامین را به عنوان دهنده نیتروژن مصرف می کنند

بسیاری از واکنش هایی که در سلول های پستانداران انجام می شوند، نیاز به گلوتامین به عنوان دهنده گروه آمینو دارند. برعکس، باکتری ها اساساً از آمونیاک در یک واکنش مشابه به عنوان دهنده آمینو استفاده می کنند. این واکنش های آمیداسیون برای سنتز از ابتدا نوکلئوتیدهای پورینی (نیتروژن ۳ و نیتروژن ۹)، سنتز GMP از IMP، تولید کربامیل فسفات سیتوزولی، سنتز CTP از UTP (جدول ۳-۲۰ را ببینید)، و سنتز NAD⁺ مهم هستند.

ترکیباتی که این واکنش ها را مهار می کنند را آنتاگونیست های گلوتامین می نامند. آزاسرین و DON (دیازو-۵-اکسو-L-نورئوسین) که در ابتدا از کشت های مربوط به *Streptomyces* جدا شد، مهارکننده های بسیار مؤثر آنزیم هایی هستند که از گلوتامین به عنوان دهنده آمینو استفاده می کنند. از آنجایی که آزاسرین و DON بسیاری از آنزیم های وابسته به گلوتامینی را

غیرفعال می‌کنند که در متابولیسم نوکلئوتیدها نقش دارند، ثابت شده است که این ترکیبات برای استفاده بالینی به عنوان عوامل ضدتومور، بسیار سمی هستند.



شکل ۳۵-۲۰ ساختمان‌های مربوط به هیدروکسی‌اوره و تیاذوفورین.

عوامل دیگری که با تداخل در متابولیسم نوکلئوتیدها سبب مهار رشد سلولی می‌شود

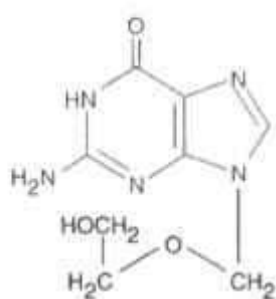
سلول‌های توموری که در معرض هیدروکسی‌اوره (شکل ۳۵-۲۰) قرار می‌گیرند، مهار اختصاصی سنتز DNA را همراه با مهار کم یا بدون مهار سنتز RNA یا پروتئین را نشان می‌دهند. هیدروکسی‌اوره فعالیت ریبونوکلوئید ردوکتاز را با تخریب رادیکال آزاد تیروزیل موجود در زیرواحد کوچک ریبونوکلوئید ردوکتاز (R2) مهار می‌کند. این اثر سبب مهار احیاء CDP، UDP، GDP و ADP به ۲'-داسی ریبونوکلوئید ۵'-دی فسفات‌های مربوطه می‌شود. سمیت سلولی حاصل تخلیه ۲'-داسی ریبونوکلوئید ۵'-تری فسفات‌ها می‌باشد که برای سنتز DNA مورد نیاز می‌باشند. به دلیل سرعت بالای پاکسازی و غلظت دارویی بالای مورد نیاز برای مهار مؤثر، استفاده بالینی هیدروکسی‌اوره به عنوان یک عامل ضدتومور محدود می‌باشد. هر چند، اخیراً از هیدروکسی‌اوره در درمان کم‌خونی سلول داسی هم در بالغین و هم در کودکان استفاده شده است. به واسطه مکانیسمی که به خوبی مشخص نشده است، درمان مبتلایان به کم‌خونی سلول داسی با هیدروکسی‌اوره منجر به بیان مجدد ژن هموگلوبین جنینی (γ) می‌شود که نتیجه آن افزایش بیان هموگلوبین جنینی در گلبول‌های قرمز می‌باشد. افزایش غلظت هموگلوبین جنینی در گلبول‌های قرمز سبب کاهش رسوب HbS و در نتیجه، کاهش فراوانی کریزهای سلول داسی در بیمارانی می‌شود که در شرایط هیپوکسی قرار دارند. به نظر نمی‌رسد که اثر هیدروکسی‌اوره بر روی گلبول‌های قرمز سلول-داسی مستقیماً با مهار ریبونوکلوئید ردوکتاز در ارتباط باشد.

تیاذوفورین (شکل ۳۵-۲۰) یک داروی فعال نیست، ولی توسط آنزیم‌های سلولی به آنالوگ NAD^+ ، یعنی تیاذوفورین آدنین دی‌نوکلئوتید (TAD)، تبدیل می‌شود که عامل فعالی است. TAD با K_i برابر $0.1 \mu\text{M}$ سبب مهار IMP دهیدروژناز می‌شود که آنزیم محدودکننده-سرعت در سنتز GTP است. در نتیجه مهار IMP دهیدروژناز، غلظت GTP کاهش قابل توجهی را همراه با کاهش مربوطه در dGTP پیدا می‌کند. با وجود اینکه دهیدروژنازهای متعددی وجود دارند که از NAD^+ به عنوان سوسترا استفاده می‌کنند، IMP دهیدروژناز بیشتر تحت تأثیر قرار می‌گیرد که احتمالاً به دلیل کاتالیز یک مرحله محدودکننده-سرعت در یک مسیر حیاتی است و از نظر کمی محدودیت غلظت دارد.

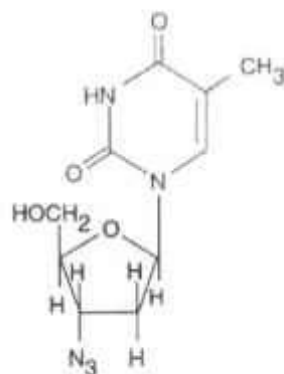
این داروها که برای استفاده بالینی مفید هستند، مثال‌هایی از تولید داروهای مؤثر به واسطه شناخت مسیرها و مکانیسم‌های بیوشیمیایی پایه می‌باشند.

آنالوگ‌های پورینی و پیریمیدینی به عنوان عوامل ضدویروسی

عفونت‌های حاصل از هریس ویروس (HSV) و ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)،



Acycloguanosine



AZT

شکل ۳۶-۲ ساختمان‌های مربوط به عوامل ضدویروسی،
آسیکلوویر و AZT.

مشکلات بالینی مهمی هستند. دو آنتی‌متابولیت مورد استفاده در کنترل یا درمان^۱ (ولی نه معالجه^۲) عفونت‌های HSV و HIV شامل آسیکلوویر (آسیکلوگوانین)، یک آنالوگ پورینی، و ۳'-آزیدو-۳'-داکسی تیمیدین (AZT)، یک آنالوگ پیریمیدینی، می‌باشند (شکل-۳۶-۲). هر دو این داروها می‌بایست فسفریله شوند تا داروی فعال تولید گردد. آسیکلو-گوانوزین توسط یک HSV-تیمیدین کیناز اختصاصی (توسط ژنوم HSV کد می‌شود) به منوفسفات تبدیل می‌شود که تنها در سلول‌های عفونت‌یافته به ویروس وجود دارد. تیمیدین کیناز سلول میزبان نمی‌تواند از آسیکلوویر به عنوان سوبسترا استفاده کند. سپس آسیکلو-گوانوزین منوفسفات توسط آنزیم‌های سلولی به اشکال دی- و-تری فسفریله می‌شود. آسیکلوگوانوزین تری فسفات به عنوان یک سوبسترا برای DNA پلیمراز اختصاصی HSV عمل نموده و در داخل زنجیر DNA ویروسی در حال رشد قرار داده می‌شود. نتیجه خاتمه رشد زنجیر است. ویژگی آسیکلوگوانوزین و شاخص درمانی بالای آن حاصل این واقعیت است که تنها سلول‌های عفونت‌یافته به HSV قادر به تولید آسیکلوگوانوزین منوفسفات هستند. متأسفانه، سوش‌های مقاوم HSV پدیدار شده‌اند.

AZT توسط کینازهای سلولی به AZT-تری فسفات فسفریله می‌شود که همانندسازی HIV را از طریق مهار DNA پلیمراز HIV (یک پلیمراز وابسته به RNA) متوقف می‌سازد. انتخابی بودن AZT برای سلول‌های عفونت‌یافته به HIV در مقابل سلول‌های طبیعی به این دلیل است که DNA پلیمراز HIV حداقل ۱۰۰ برابر حساس‌تر از DNA پلیمراز وابسته به DNA سلول میزبان به AZT-تری فسفات می‌باشد. مقاومت به AZT مشاهده شده است. این دو عامل ضدویروسی، تنوع پاسخ مورد نیاز برای انتخابی بودن را نشان می‌دهند. در یک حالت، فعالیت آنزیمی که اختصاصاً توسط ژنوم ویروسی کد می‌شود، برای فعالیت دارو (آسیکلوگوانوزین) اجباری است؛ در مثال دوم، با وجود اینکه آنزیم‌های سلولی AZT را فعال می‌کنند، ولی محصول ژن ویروسی (DNA پلیمراز HIV) هدف انتخابی است.

اساس بیوشیمیایی برای پاسخ به عوامل شیمی‌درمانی

در خصوص پاسخ به شیمی‌درمانی سرطان می‌بایست به دو جنبه توجه نمود. در حالت اول، در نتیجه درمان دارویی، تولید یا انتخاب جمعیت‌های مقاوم به دارو شکل می‌گیرد. در مورد دوم، چندشکلی‌های ژنتیکی که از قبل وجود دارند، سبب تغییراتی در متابولیسم دارویی به شکلی می‌شوند که با دوز استاندارد، بیمار سمیت افزایش‌یافته یا حتی شدید به داروی شیمی‌درمانی یا برعکس یک کاهش پاسخ به دارو را نشان می‌دهد.

عدم موفقیت شیمی‌درمانی در درمان سرطان انسان اغلب با تولید یا انتخاب جمعیت‌های سلول توموری همراه است که مقاوم به اثرات سمی داروی موردنظر هستند. تومورها جمعیت‌های بسیار هتروژنوسی از سلول‌ها را دارند و در بسیاری از موارد، سلول‌های مقاوم به دارو از

قبل وجود دارند. با درمان، سلول‌های حساس به دارو از بین می‌روند و جمعیت‌های سلولی مقاوم تقویت می‌شوند. در برخی موارد، درمان‌های دارویی همراه با ایجاد تغییرات ژنتیکی هستند که نتیجه پیدایش فنوتیپ مقاوم به دارو می‌باشند. مقاومت به داروها را می‌توان به صورت مقاومت دارویی اختصاصی یا مقاومت چنددارویی طبقه‌بندی نمود.

در مورد بسیاری از داروها، مکانیسم‌های بیوشیمیایی و ملکولی مسئول ایجاد مقاومت دارویی مشخص شده‌اند. برای مثال، مقاومت به متوترکسات می‌تواند نتیجه چند تغییر مختلف باشد که عبارتند از (۱) نقص در یا از دست رفتن انتقال‌دهنده - فرمیل تتراهیدروفولات و N^5 -متیل تتراهیدروفولات که منجر به کاهش برداشت MTX می‌شود؛ (۲) ازدیاد ژن دی‌هیدروفولات ردوکتاز که منجر به افزایش قابل توجه در میزان آنزیم هدف دی‌هیدروفولات ردوکتاز می‌شود؛ (۳) تغییراتی در ژن دی‌هیدروفولات ردوکتاز که سبب تولید یک دی‌هیدروفولات ردوکتاز جهش‌یافته با حساسیت کمتر به اثر مهار MTX می‌گردد؛ (۴) کاهش میزان فولیل - پلی‌گلوتامات سنتتاز که سبب کاهش مقادیر MTX پلی‌گلوتامینه می‌شود که شکل به دام افتاده MTX می‌باشد. جمعیت‌های مقاوم به MTX می‌توانند هر کدام یا ترکیبی از این تغییرات را داشته باشند. نتیجه خالص هر کدام از این مکانیسم‌های ایجاد مقاومت، کاهش توانایی MTX در مهار دی‌هیدروفولات ردوکتاز در غلظت‌هایی از MTX می‌باشد که از نظر بالینی قابل حصول می‌باشد. مکانیسم‌های دیگر ایجاد مقاومت اختصاصی را می‌توان برای ترکیباتی نظیر سیتوزین آرابینوزید، ۴-فلورو اوراسیل، هیدروکسی اوره و داروهای دیگر شرح داد.

در مقاومت چند دارویی^۱ (MDR)، سلول‌های مقاوم به دارو مقاومت متقاطع نسبت به انواعی مختلفی از عوامل ضدتوموری نظیر آلکالوئیدهای وینکا^۲، آدریامایسین^۳، اکتینومایسین D^۴ و اتوپوزید^۵ نشان می‌دهند که به نظر می‌رسد که ارتباطی با یکدیگر ندارند. تمامی اینها محصولات طبیعی هستند و یا از محصولات طبیعی مشتق می‌شوند که از نظر ساختمانی شیمیایی ارتباطی ندارند. مکانیسم عمل این ترکیبات به عنوان عوامل ضدتومور متفاوت است، ولی به نظر می‌رسد در برخی حوادث هسته‌ای تأثیر می‌گذارند.

سلول‌های توموری با مقاومت چنددارویی، (در مقایسه با سلول‌های توموری حساس به دارو) مقادیر بالای پروتئین‌های انتقالی غشایی (گلیکوپروتئین‌های P- و پروتئین‌های مرتبط با مقاومت چنددارویی^۶ [MRPs]، ص ۶۷۴) را بیان می‌کنند که داروها را به خارج سلول انتقال می‌دهند. پمپ‌های وابسته به ATP وجود دارند و به شکل مؤثری غلظت داخل - سلولی دارو را به کمتر از غلظت سمی آنها کاهش می‌دهند.

پیدایش سلول‌های توموری مقاوم به دارو مشکلات بالینی جدی را به همراه دارد. هرچند، مطالعه مکانیسم‌های مقاومت دارویی به میزان زیادی به شناخت ما از سلول‌های سرطانی و

1. Multiple drug resistance
3. Etoposide

2. Vinca alkaloids
6. Multidrug resistance-associated proteins

3. Adriamycin

4. Actinomycin D

همچنین به بهترین راه طراحی پروتوکل های شیمی درمانی برای درمان اشکال مختلف سرطان ها، کمک کرده است.

به مثال های مختلف زیادی می توان اشاره نمود که در آنها چندشکلی ژنتیکی نقش بزرگی در متابولیسم یا تعلیق کلاس های مختلف دارویی دارند و مستلزم محصولات ژنی متفاوت می باشند. در نتیجه، تنوع در پاسخ دهی بیماران به داروهای اختصاصی وجود دارد. به عنوان مثال، بیمارانی که آلل های غیروزیفه دار تیوپورین S-متیل ترانسفراز^۱ (TPMT) را به عنوان آنزیمی دارند که در متابولیسم ۶-مرکاپتوپورین نقش دارد (شکل ۳۱-۲۰ را ببینید)، عوارض جانبی بیشتری را در برابر دوز استاندارد ۶-مرکاپتوپورین ایجاد می کنند. این بیماران می توانند به شکل موفقیت آمیزی با کاهش دوز متداول 6-MP درمان شوند و با این وجود پاسخ بالینی مورد نیاز را همراه با کاهش عوارض جانبی نشان دهند. فارماکونومیک که یک عرصه نسبتاً جدید و سریعاً در حال پیشرفت است، امکان شناسایی ژن های نامزد متعدد زیاد دیگری نظیر MDR1 را با استفاده از تکنیک های ملکولی فراهم می سازد که به پزشک این امکان را می دهد تا به سمت پزشکی شخصی شده^۲ برود، به طوری که بتواند مطلوب سازی دوزهای دارویی بیماران را قبل از شروع درمان و نه بعد از دوره درمانی، انجام دهد. استفاده از فارماکونومیک نه تنها برای درمان تعریف شده سرطان، بلکه همچنین برای سایر بیماری ها نیز کاربرد دارد.

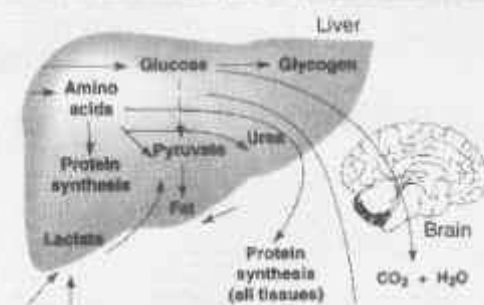
www.Lehninger.ir

واژه های کلیدی

۵-فسفوربوزیل-۱-پیروفسفات	N ^{۱۰} -فورمیل تراهایدروفولات	اوریدین ۵'-منوفسفات	گلوتامین
کربامیل فسفات سنتتاز	گزانتین ۵'-منوفسفات	آسپارات	متوترکسات
گوانوزین ۵'-منوفسفات	گزانتین اکسیدوردوکتاز	β-آلانین	۵-فلورواوراسیل
گلیسین	آدنوزین ۵'-منوفسفات	نوکلئوزید ۵'-دی فسفات ردوکتاز	آزاسرین
پروتئین چندکاره	آدنوزین کیناز	تیوردوکسین ردوکتاز	هیدروکسی اوره
نوکلئوزید ۵'-دی فسفات کیناز	AMP دآمیناز	تیمیدیلالات سنتتاز	
نوکلئوزید ۵'-منوفسفات کیناز	تراهایدروبیوتیرین	سیتوزین ۵'-منوفسفات	
PRPP آمیدوترانسفراز	اینوزین ۵'-منوفسفات	اسید β-آمینوایزوبوتیریک	
آدنین فسفوریبوزیل ترانسفراز	نوکلئازها	سنتز NAD	
هیپوگزانتین-گوانین	اسید اوریک	سنتز FAD	
فسفوریبوزیل ترانسفراز	دی هیدرواورونات دهیدروژناز	۶-تیوگوانین	
سندروم لیش-نیهان	اسید اوروتیک	۶-مرکاپتوپورین	

1. S-methyltransferase-Thiopurine

2. Personalized medicine



ارتباطات متابولیکی

- | | | |
|-------------------------------------|--|--|
| ۲۱-۵ هیپرگلیسمی و گلیکاسیون پروتئین | ارتباطات بالینی | ۲۱-۱ • مقدمه ۱۱۸ |
| ۱۱۳۳ | ۲۱-۱ چاقی و سندروم متابولیک ۱۱۱۹ | ۲۱-۲ • چرخه گرسنگی-تغذیه ۱۱۲۰ |
| ۲۱-۶ دیابت قندی، نوع ۲ ۱۱۵۴ | ۲۱-۲ سوء تغذیه پروتئین-کالری ۱۱۲۰ | ۲۱-۳ • مکانیسم‌های درگیر در سوییچ |
| ۲۱-۷ هیپوگلیسمی و دیابت ۱۱۵۶ | ۲۱-۳ گرسنگی ۱۱۲۱ | متابولیسم کبدی بین حالات خوب- |
| ۲۱-۸ دیابت قندی، نوع ۱ ۱۱۵۷ | ۲۱-۴ اغواء هیپرگلیسمیک، هیپراسمولار ۱۱۳۲ | تغذیه شده و گرسنگی ۱۱۳۵ |
| ۲۱-۹ کاشکسی سرطان، ۱۱۵۸ | | ۲۱-۴ • ارتباطات بین بافتی در وضعیت‌های |
| | | تغذیه‌ای و هورمونی مختلف ۱۱۴۹ |

مفاهیم کلیدی

- مسیرهای متابولیکی تحت کنترل تغذیه و بیماری‌های مختلف قرار دارند تا منابع انرژی و اسیدهای آمینه موجود در گردش خون را برای تمامی بافت‌ها حفظ کنند.
- مسیرهایی که سوخت‌های اضافی را از خون برداشت می‌کنند (گلیکوژنز، گلیکولیز، سنتز اسیدهای چرب و لیپوژنز) در حالت سیری فعال هستند.
- مسیرهایی که مقادیر کافی سوخت‌ها را در خون حفظ می‌کنند (گلیکوژنولیز، گلوکونئوژنز، لیپولیز، پروتئولیز و کتوژنز) در حالت گرسنگی فعال هستند.
- مسیرها به واسطه دسترسی به سوسترا، افکتورهای آلوتریک، تغییر کووالان و القاء یا سرکوب آنزیم‌های کلیدی تنظیم می‌شوند.
- تغییرات متابولیسمی که در بیماری‌های متداول دیده می‌شوند، حاصل تغییراتی در ابزارهایی هستند که در حالات سیری و ناشتایی فعالیت می‌کنند.

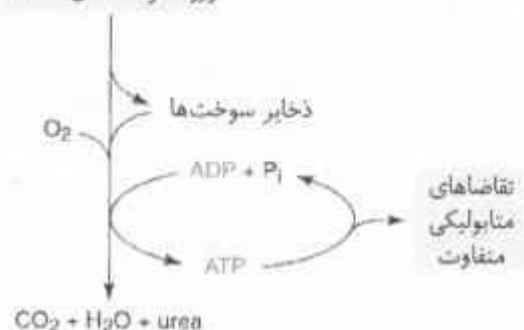
۲۱-۱ • مقدمه

در این فصل به وابستگی متقابل فرایندهای متابولیکی بافت‌های اصلی بدن پرداخته می‌شود. در هر زمان، تمامی مسیرهای متابولیکی اصلی در هر بافتی فعال نیستند. با توجه به وضعیت تغذیه‌ای و هورمونی یک بیمار، لازم است بدانیم کدام مسیرها فعال هستند و چگونه با یکدیگر ارتباط برقرار می‌کنند.

فرایندهای متابولیکی که مورد توجه قرار می‌گیرند شامل گلیکولیز، گلیکونئولیز، گلوکونئولیز، گلیکولیز، سنتز اسیدهای چرب، لیپولیز، لیپونئولیز، گلیسرولونئولیز، اکسیداسیون اسیدهای چرب، گلوتامینولیز، فعالیت چرخه اسید سیتریک (TCA)، کئولیز، اکسیداسیون اسیدهای آمینه، سنتز پروتئین، پروتئولیز و سنتز اوره می‌باشند. مهم است که بدانیم (۱) بیشترین فعالیت این فرایندها در کدام بافت‌ها وجود دارد، (۲) این فرایندها در چه زمانی فعال هستند، (۳) این مسیرها به چه شکلی کنترل می‌شوند و به چه شکلی در حالات متابولیکی و بیماری‌های مختلف با یکدیگر هماهنگ می‌گردند. بهترین راه برای شناخت ارتباطات متقابل این مسیرها، آشنایی با تغییرات متابولیسم طی چرخه گرسنگی-تغذیه^۱ می‌باشد (شکل ۲۱-۱). این چرخه امکان آن را فراهم می‌سازد تا برای رفع نیازهای متابولیکی و آنابولیکی مختلف، نیتروژن و سوخت متفاوتی برداشت شود. تغذیه اشاره به خوردن مواد غذایی (سوخت مصرفی متغیر) دارد که بعد از آن سوخت (به صورت گلیکون و تری‌آسیل‌گلیسرول) ذخیره می‌شود تا نیازهای متابولیکی زمان ناشتایی را برطرف کند. یک چرخه ATP در داخل چرخه گرسنگی-تغذیه فعال است (شکل ۲۱-۱). در صورت عدم تهیه منبع پیوسته‌ای از انرژی برای سنتز ATP در جهت رفع نیازهای سلولی، سلول‌ها از بین خواهند رفت.

انسان می‌تواند مواد غذایی را بسیار سریع‌تر از نیازهای کالریک پایه خود مصرف کند؛ این موضوع سبب زنده ماندن در بین وعده‌های غذایی می‌شود. متأسفانه یک ظرفیت تقریباً نامحدود در مصرف غذا با یک ظرفیت تقریباً نامحدود ذخیره تری‌آسیل‌گلیسرول تطابق پیدا می‌کند. چاقی نتیجه خوردن غذای مازاد و معمول‌ترین شکل سوءتغذیه در بسیاری از کشورها است (ارتباط بالینی ۲۱-۱). اشکال دیگر سوءتغذیه در کشورهای در حال توسعه شیوع بیشتری دارند. (ارتباطات بالینی ۲۱-۲ و ۲۱-۳). تنظیم ترکیب غذا پیچیده است و به خوبی شناخته شده نمی‌باشد. لپتین یکی از فاکتورهای مهم است که توسط سلول‌های چربی سنتز و به داخل خون ترشح شده و با اثر بر روی هیپوتالاموس، مصرف انرژی و اشتها را تنظیم می‌کند (ارتباط بالینی ۲۱-۱ را ببینید). نیاز به کنترل شدید را می‌توان با این محاسبه دریافت که خوردن دو تکه کره (حدود ۱۰۰ cal) اضافی در هر روز که بیش از مصرف کالری است، منجر به افزایش وزن به میزان ۱۰ lb در هر سال می‌شود. افزایش وزن ۱۰ lb ممکن است زیاد به نظر نرسد، ولی بعد از ۱۰ سال معادل چاقی شدید می‌باشد.

ورود سوخت‌های مختلف



شکل ۲۱-۱ انسان می‌تواند از سوخت‌های مختلفی برای رفع نیازهای متابولیکی خود استفاده کند.

1. Starve-feed cycle

۲. lb - نشان اختصاری واحد پائوند (Pound) می‌باشد که خود معادل ۴۵۳/۵۹ گرم است. مترجم

چاقی و سندروم متابولیک

چاقی شایع‌ترین مشکل تغذیه‌ای در ایالات متحده است. در حقیقت بیشتر جمعیت ایالات متحده یا چاق هستند و یا اضافه وزن دارند، و این مشکل ممکن است در بچه‌ها حتی بیشتر باشد. این حالت یک فاکتور خطر برای ایجاد دیابت قندی، افزایش فشارخون، کارسینوم آندومتر، اوستئوآرتریت، سیروز، سنگ‌های صفراوی و بیماری‌های قلبی - عروقی است. از نظر بالینی، همراهی چهار مشخصه^۱ چاقی، مقاومت به انسولین، دیس‌لیپیدمی و فشارخون بالا را سندروم X یا سندروم متابولیک گویند و ارتباط زیادی با میزان بالای مرگ قلبی - عروقی در کشورهای غربی دارد. تشریح چاقی ساده است: یک فرد چاق بیش از کالری که می‌سوزاند، خورده است. تجمع میزان زیادی چربی در بدن به طریق دیگری ممکن نیست. بنا به دلایل ناشناخته، کنترل عصبی خوردن کالری برای متعادل‌سازی مصرف انرژی، غیرطبیعی می‌باشد. به ندرت، چاقی ثانویه به یک ناهنجاری قابل اصلاح، نظیر کم‌کاری تیروئید یا سندروم کوشینگ، می‌باشد. حالت اخیر نتیجه افزایش ترشح گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشد که سبب تجمع چربی در صورت و تنه و تحلیل اندام‌ها به همراه عدم تحمل گلوکز می‌شود. این اثرات ناشی از افزایش تجزیه پروتئین در عضله و تبدیل اسیدهای آمینه به گلوکز و چربی می‌باشد. با شیوع کمتر، تومورها، حوادث عروقی، یا نمو غیرطبیعی مرکز کنترل گرسنگی سیستم عصبی در هیپوتالاموس منجر به چاقی می‌شوند. هرچند، افزایش سریع در شیوع چاقی را نمی‌توان با مکانیسم‌های ژنتیکی و بیوشیمیایی تشریح نمود و می‌بایست انعکاسی از تغییرات فرهنگی در تهیه و مصرف مواد غذایی به همراه کاهش فعالیت فیزیکی باشد. موش چاق (ob/ob) در دهه ۱۹۵۰ کشف و ژن معیوب مربوطه در سال ۱۹۹۴ کلون شد. این ژن ob یک پروتئین ۱۴۶ اسید آمینه‌ای ترشحی را کد می‌کند (پروتئین OB یا لپتین نیز نامیده می‌شود) که در بافت چربی تولید شده و در خون قابل جستجو است. موش‌های ob/ob یک جهش بی‌معنی در این ژن دارند و لپتینی را تولید نمی‌کنند. تزریق لپتین به این موش‌ها سبب افزایش تولید انرژی و کاهش خوردن همراه با کاهش قابل توجه وزن شد. این اثر بر روی اشتها را می‌توان با تزریق داخل جمجمه‌ای - بطني^۲ تقلید نمود. لپتین همچنین سبب کاهش اشتها و کاهش وزن موش‌های طبیعی می‌شود. افراد چاق عموماً ژن‌های معیوب ob را ندارند و در حقیقت مقادیر بیشتر لپتین را دارند. این موضوع مطرح می‌نماید که سیستم عصبی آنها نسبت به لپتین حساس نیست؛ این حالت مشابه مقاومت به انسولین در بسیاری از بیماران دیابتی می‌باشد.

در شایع‌ترین نوع چاقی، تعداد سلول‌های چربی افزایش نمی‌یابد، ولی با تپاندن تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها در آنها، بزرگتر می‌شوند. در صورتی که چاقی

قبل از بلوغ ایجاد شود، ممکن است تعداد سلول‌های چربی نیز افزایش یابد. در این حالت، هیپرپلازی (افزایش تعداد سلول) و هیپرتروفی (افزایش اندازه سلول) به بزرگی چاقی کمک می‌کنند. چاقی مردان بیشتر در چربی داخل شکم (تحت عنوان احشایی) متمرکز است، در حالی که در خانم‌ها چاقی بیشتر در ران می‌باشد. الگوی مردانه که با نسبت بالای محیط کمر به ران مشخص می‌شود، ارتباط بیشتری با بیماری قلبی کرونری نارس دارد. به علاوه، به نظر می‌رسد بافت چربی احشایی به سرکوب لیپولیز توسط انسولین مقاوم‌تر هستند و بنابراین آزادسازی اسیدهای چرب به داخل ورید باب ممکن است با ناتوانی نسبی در سرکوب تولید کبدی گلوکز در چاقی و دیابت نوع ۲ مرتبط باشد (ارتباطات بالینی ۴-۱۵ و ۶-۲۱ را ببینید). تنها درمان مؤثر چاقی کاهش خوردن یا افزایش مصرف کالری می‌باشد. در عمل این به معنی کنترل رژیم غذایی است، زیرا حتی فعالیت شدید نظیر دویدن تنها منجر به مصرف ۱۰۰ kcal در هر دقیقه فعالیت می‌شود. لذا یک دو یک ساعته (احتمالاً ۵-۶ مایل) انرژی را مصرف می‌کند که در حدود دو عدد آب‌نبات می‌باشد. با این وجود، برنامه‌های فعالیتی می‌توانند کمک کنند تا افراد بتوانند بر روی رژیم غذایی خود باقی بمانند. علاقه‌هایی به رژیم‌های کم - کربوهیدرات، پر - چربی و پروتئینی وجود دارد که گاهی رژیم آتکینز نامیده می‌شوند. این رژیم غذایی سبب کاهش مصرف کربوهیدرات به میزانی می‌شود که برای ایجاد کتونمی کافی است. با پیشرفت کاهش وزن، کربوهیدرات دوباره داده شده تا وزن ثابت شود. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که در مقایسه با محدودیت کالری استاندارد، این راهکار در کاهش وزن مؤثرتر و در کاهش میزان تری‌گلیسرید بدون افزایش LDL کلسترول بهتر می‌باشد. با استفاده از رژیم‌های غذایی پروتئین - بالا و کربوهیدرات - پایین نیز اثرات مفید بر روی مدیریت وزن، مقادیر تری‌گلیسرید، مقادیر کلسترول و فشارخون حاصل شده است.

در افرادی که تلاش برای کاهش وزن دارند، متأسفانه کاهش خوردن انرژی با کاهش تولید تری‌گلیسرید و کاهش سرعت متابولیسم پایه جبران می‌شود. لذا اساس بیوشیمیایی برای این شکایت عمومی وجود دارد که افزایش وزن به مراتب ساده‌تر از کاهش وزن است. چیزی که بیشتر دیده می‌شود این است که حدود ۹۵٪ افرادی که میزان قابل توجهی وزن را از دست داده‌اند، ظرف یک سال دوباره آن را به دست می‌آورند. اکثر بیمارانی که به شکل موفقیت‌آمیزی وزن خود را کاهش داده‌اند، فعالیت طولانی را برای دوره طولانی داشته‌اند و روزانه خود را وزن کرده‌اند (شاید با پاسخ عصبی نامناسب به پیام‌های سیری مقابله می‌کنند).

1. Quartet

2. Intracerebroventricular

سوء تغذیه پروتئین-کالری

با تغذیه مناسب به خوبی بهبود یابند. آنهایی که در مقایسه با وزن، قد کوتاهی دارند را «رشد نکرده»^۲ گویند که هرگز قد کامل یا قوه شناختی^۳ را دوباره به دست نمی آورند.

سوء تغذیه پروتئین-کالری مشکلی برای افراد مسن در زمان بیماری می باشد. ممکن است با افزایش سن، نیاز به انرژی و مصرف غذا در افراد مسن کاهش یابد. در این حالت، خطر مصرف ناکافی پروتئین و مواد غذایی نظیر آهن، کلسیم و ویتامین ها وجود دارد. چنین کمبودی ممکن است سبب تسریع در کاهش توده لحم بدن و قدرت (منتهی به خزان)، کم خونی، از دست رفتن قدرت استخوان (منجر به شکستن هیپ در هنگام افتادن می شود) و به ندرت کمبود ویتامین گردد. بیماری های مزمنی که در افراد مسن شایع تر هستند، گاهاً سبب کاهش اشتها، مصرف غذا یا جذب مواد غذایی می شود. در نتیجه، بیماران مسن در مقایسه با بزرگسالان جوانتر، اغلب حساسیت بیشتری به سوء تغذیه پروتئین-کالری دارند.

سوء تغذیه پروتئین-کالری در بیماران مبتلا به سیروز شایع است. مقادیر پایین آلبومین سرمی، در نتیجه کاهش سنتز کبدی، پیش آگهی وضعی برای بقا می باشد. کمبود غذایی پروتئین همراه با از دست رفتن کنترل اکسیداسیون اسیدهای آمینه شاخه دار^۴ (BCAA: لوسین، ایزولوسین، والین) باعث می شود تا میزان سرمی BCAA در مبتلایان به سیروز کبدی شدید کاهش یابد. در برخی کشورها، به این بیماران مکمل های BCAA جهت افزایش میزان آلبومین سرم بدون بدتر شدن میزان آمونیاک خون داده می شود. در ایالات متحده به دلیل نبود شواهد بالینی متقاعدکننده تأثیر این اقدام تداخلی، این یک کار استاندارد نیست.

سوء تغذیه پروتئین-کالری مهمترین و گسترده ترین مشکل تغذیه ای در بین کودکان کم سن دنیای در حال توسعه است. این سندروم بالینی که کوآشیورکور نامیده می شود اساساً در کودکان ۱ تا ۳ ساله رخ می دهد و زمانی تشدید می گردد که تغذیه یک طفل از شیر مادر به غذای نشاسته ای فقیر از پروتئین تغییر نماید. این نام از غنا ریشه گرفته و به معنی «بیماری بچه بزرگتر در زمانی که کودک بعدی به دنیا می آید» می باشد. این نام گذاری نامسمی است، زیرا کمبود اصلی مربوط به پروتئین و نه کالری می باشد. کوآشیورکور نتیجه تغذیه کودک با رژیم غذایی است که انرژی کافی دارد، ولی پروتئین آن کم می باشد. این سندروم ممکن است زمانی نمایان شود که نیاز به پروتئین به دلیل عفونت، مثلاً مالاریا، عفونت انگلی یا کرم یا گاستروانتریت، افزایش می یابد. این سندروم با رشد ضعیف، مقادیر پایین پروتئین ها و اسیدهای آمینه پلاسمایی، تحلیل عضلانی، اسهال و افزایش حساسیت به عفونت مشخص می گردد. وجود چربی زیر پوستی به خوبی سبب تمایز آن از گرسنگی ساده می شود. ذخایر چربی با مصرف میزان بالای کربوهیدرات و میزان بالای انسولین حاصل حفظ می شوند. در حقیقت، میزان بالای انسولین مانع تطابق هایی می شود که در هنگام گرسنگی رخ می دهند. چربی به عنوان منبع انرژی به حرکت در نیامده، کتوزنز رخ نمی دهد و انتقال خالص اسیدهای آمینه از عضله اسکلتی به کبد، کلیه ها، قلب و سلول های ایمنی وجود ندارد. کمبود اسیدهای آمینه غذایی منجر به کاهش سنتز پروتئین در تمامی بافت ها می شود. کبد بزرگ شده و با چربی پر می شود که انعکاسی از نیاز به سنتز پروتئین کبدی برای تولید و آزادسازی VLDL می باشد. به علاوه، سوء تغذیه پروتئین عملکرد روده را مختل نموده و منجر به سوء تغذیه کربوهیدرات، پروتئین و ویتامین ها می شود که بیماری را تسریع می کند. نتیجه بستگی به این دارد که کمبود در چه زمانی از نمو رخ می دهد. کودکانی که در مقایسه با قد، وزن کمی دارند را «تحلیل رفته»^۱ گویند، ولی این کودکان می توانند

- | | | |
|-------------------------------|------------|------------------------|
| 1. Wasted | 2. Stunted | 3. Cognitive potential |
| 4. Branched-chain amino acids | | |

۲-۲۱ • چرخه گرسنگی-تغذیه

در حالت خوب-تغذیه شده، مواد غذایی نیازها به انرژی را تأمین می کنند

شکل ۲-۲۱ سرنوشت گلوکز، اسیدهای آمینه و چربی حاصل از مواد غذایی را نشان می کنند. گلوکز از سلول های اپی تلیال روده و از طریق ورید باب وارد گردش خون شده و به کبد می رود. اسیدهای آمینه قبل از آزادسازی به داخل خون باب، به طور نسبی در روده متابولیزه



گرسنگی

گرسنگی منجر به سندرومی تحت عنوان ماراسموس می شود. ماراسموس کلمه‌ای با ریشه یونانی به معنی «تحلیل رفتن» است. این بیماری بیشتر در کودکان زیر یک سال دیده می شود. در کشورهای در حال توسعه، گرفتن زودرس اطفال از شیر مادر، یک علت معمول ایجاد این سندروم است. این موضوع ممکن است به دلیل حاملگی سریع، تمایل مادر برای برگشت به کار، یا استفاده از شیرخشک بیش از حد رقیق (برای افزایش زمان مصرف شیرخشک گران) باشد. این عمل سبب مصرف ناکافی کالری و همچنین پروتئین می شود. به علاوه، در صورت عدم استفاده از آب و روش های ایمن تهیه شیرخشک، احتمال دارد اسهال و سوء جذب به وجود آید.

برخلاف کواشیورکور (ارتباط بالینی ۲-۲۱)، چربی زیرپوستی، بزرگی کبد و کبد چرب در ماراسموس وجود ندارد، زیرا چربی برای تولید انرژی به حرکت درآمده و عضله به طور موقتی اسیدهای آمینه را برای سنتز گلوکز و پروتئین های کبدی فراهم می کند. مقادیر انسولین پایین به کبد اجازه اکسیداسیون اسیدهای چرب و تولید اجسام کتون برای بافت های دیگر را می دهد. نهایتاً، ذخایر انرژی و پروتئین تخلیه شده و فرد در اثر گرسنگی می میرد. در اغلب موارد، علت اصلی مرگ پنهانی است، زیرا کودک آنقدر ضعیف است که نمی تواند سرفه کند. بالغین می توانند به دلیل بیماری هایی که مانع بلع می شوند (سرطان گلو یا مری)، کاهش توانایی روده در جذب مواد غذایی (بیماری سلیاک یا بیماری کرون)، یا تداخل با دسترسی به غذا (سکته یا زوال عقلی)، دچار ماراسموس شوند. هزاران نفر ساکن Warsaw Ghetto طی جنگ جهانی دوم در اثر گرسنگی مردند. مطالعاتی که توسط پزشکان یهودی در Gettho انجام شد، نشان داد در غیاب عفونت شدید، مرگ زمانی حادث می شود که دیگر سوسترهای گلوکونوزتر در

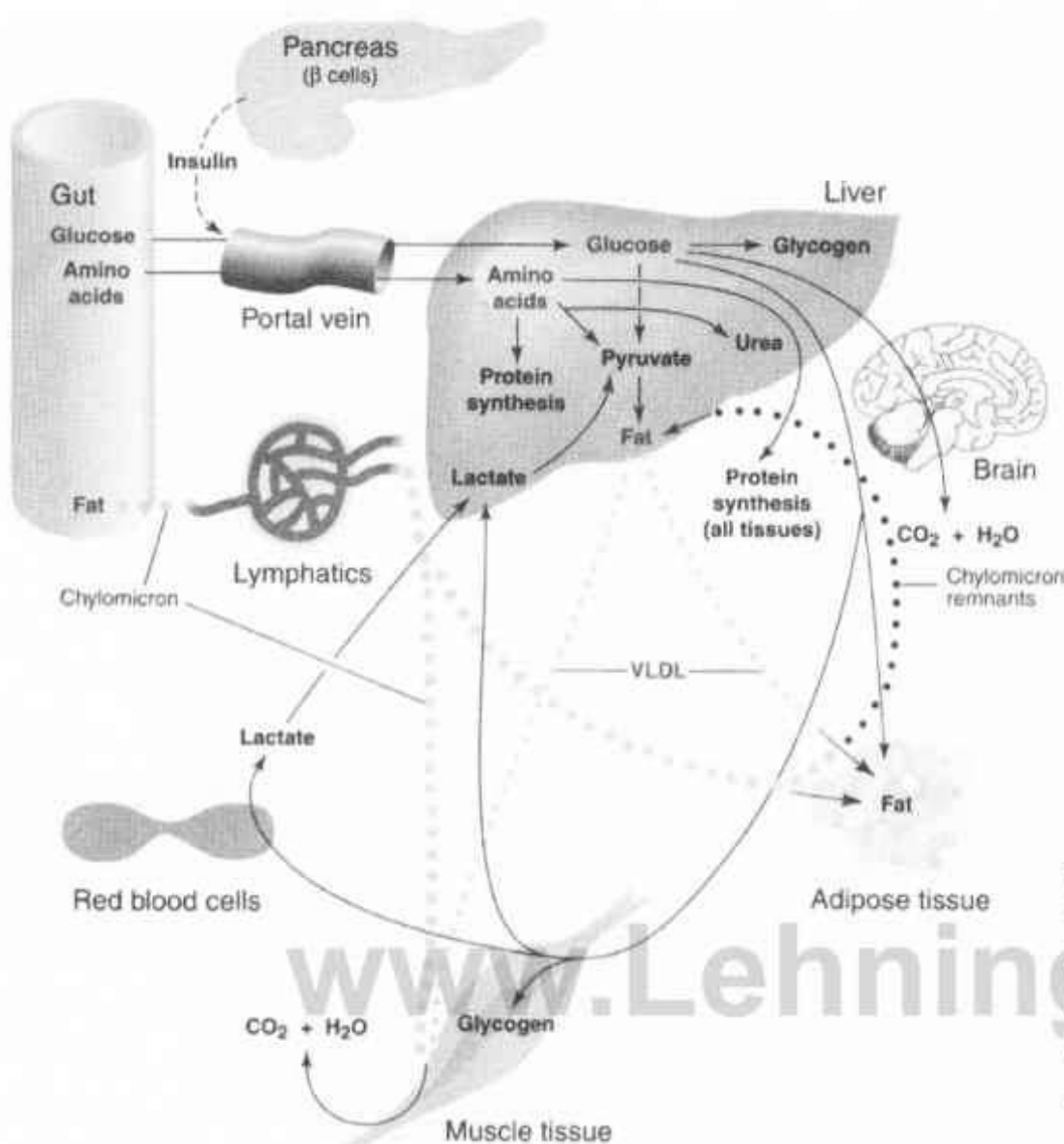
اثر تجزیه عضله نمی توانند تولید شوند.

یک ناهنجاری مرتبط ولی بسیار شایع، کاشکسی سرطان می باشد که به دلیل بی اشتها (و بنابراین گرسنگی) و تحلیل بدن می باشد. حالت اخیر از این نظر متفاوت از گرسنگی ساده است که در آن عضله اسکلتی از دست نمی رود و برای تأمین نیازهای انرژی هم از عضله و هم از چربی استفاده می گردد (ارتباط بالینی ۹-۲۱ را ببینید).

مطالعات انجام شده بر روی حیوانات آزمایشگاهی مطرح می کنند که جنس مؤنث نسبت به جنس مذکر، مقاومت بیشتری نسبت به عوارض جانبی گرسنگی دارد. معاینه فیزیکی معاینه بالینی بازمانده های کمپ های POW و یتیمان جنگ جهانی دوم نشان می دهند که این موضوع در انسان نیز صادق است. زنان معمولاً کوچکتر هستند و سرعت متابولیسم پایه کمتری نسبت به مردان دارند و به همین دلیل نیازمند غذای کمتری در هر روز می باشند. به علاوه، طی دوره های متعدد قحطی، فشارهای انتخاب تکاملی برای بقاء مطمئناً در زنان بیشتر از مردان بوده است. در مورد بیشتر گونه ها به دلیل اینکه مؤنث های متعددی می توانند با یک مذکر جفت گیری کنند، طی دوران بارداری و شیردهی نیازی به مذکرها نمی باشد، و مذکرها با بچه ها برای غذا رقابت می کنند، طی دوره های طولانی کمبود مواد غذایی، بقاء مردان نسبت به بقاء زنان اهمیت کمتری داشته است. لذا احتمالاً زن هایی انتخاب شده اند که به زنان مقاومت بیشتری در برابر گرسنگی می دهند. این ادعا توسط این یافته مورد حمایت قرار می گیرد که میتوکندری های جدا شده از حیوانات آزمایشگاهی مؤنث بسیار بیشتر از میتوکندری های مربوط به جنس مذکر تمایز یافته هستند و این موضوع در ماشین آنزیمی مربوط به فسفیریلایسون اکسیداتیو آشکارتر می باشد.

می شوند. شیلومیکرون های حاوی تری آسیل گلیسرول توسط سلول های اپی تلیال روده به داخل مجاری لنفاتیک ترشح می شوند. لنفاتیک ها به داخل مجرای توراسیک تخلیه شده که خود شیلومیکرون ها را به ورید ساب کلاوین (تحت ترقوه ای) و از آنجا به بقیه بدن تحویل می دهد.

در کبد، گلوکز غذایی می تواند طی گلیکوزئوز به گلیکوزن، یا در مسیر گلیکولیز به پیرووات و لاکتات تبدیل شده و یا می تواند در مسیر پنتوز فسفات مصرف شده و NADPH را برای فرایندهای بیوسنتتیک تولید کند. پیرووات می تواند به استیل - کوآ اکسیده شود که به نوبه خود می تواند به تری آسیل گلیسرول تبدیل و یا توسط چرخه TCA به CO_2 و آب اکسیده



شکل ۲۱-۲ ذخیره سازی گلوکز، اسیدهای آمینه و چربی توسط بافت های مختلف در حالت خوب- تغذیه شد شیلومیکرون ها (نقاط کم رنگ بزرگ) توسط لیپوپروتئین لپه موجود در بافت چربی و عضله اسکلتی به باقیمانده ها شیلومیکرون (نقاط سیاه) تبدیل می شوند. ذرات VLDL (نقاط کم رنگ کوچک) توسط لیپوپروتئین لپاز موجود در همان بافت به ذرات LDL (نشان داده نشده اند) تبدیل می شوند.

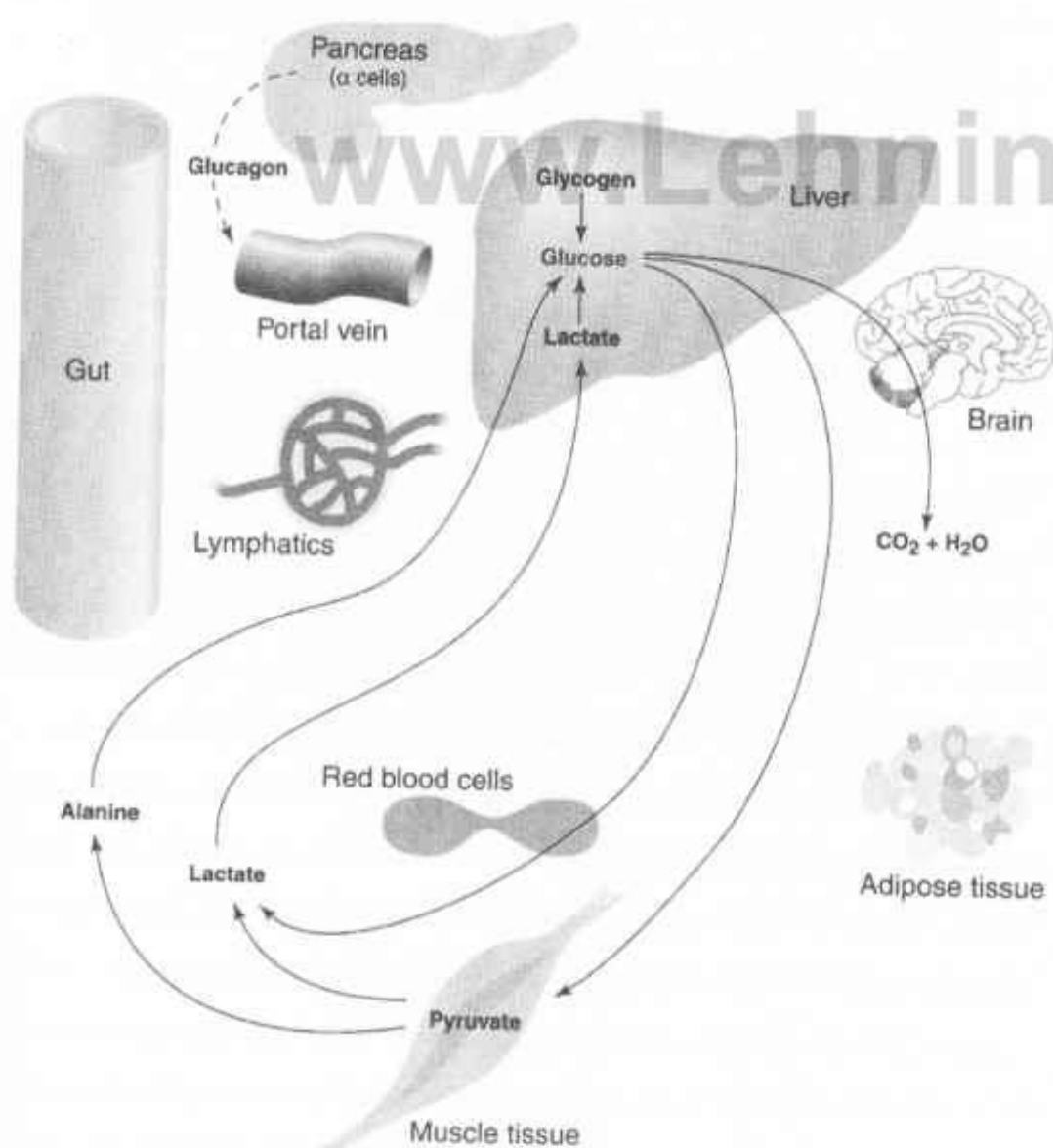
گردد. بیشتر گلوکز غذایی از کبد عبور کرده و در اختیار اعضا دیگر، شامل مغز که وابستگی تقریباً کاملی به گلوکز برای تولید ATP دارد، گلبول های قرمز و مدولای کلیه که تنها قادر به انجام گلیکولیز هستند، و بافت چربی که اساساً آن را به بخش گلیسرولی تری آسید- گلیسرول تبدیل می کند، قرار داده می شود. عضله نیز از گلوکز برای تبدیل آن به گلیکوژن برای استفاده از آن در مسیر گلیکولیز و چرخه TCA استفاده می کند. لاکتات و پیرووات حاصل از گلیکولیز در بافت های دیگر توسط کبد برداشت و به CO_2 اکسیده می شود و یا به تری آسید گلیسرول تبدیل می گردد. در حالت خوب-تغذیه شده، کبد از گلوکز استفاده می کند و گلوکونئوز را انجام نمی دهد. لذا در این حالت چرخه کُری مختل می گردد که تبدیل گلوکز به لاکتات در بافت های محیطی و به دنبال آن تبدیل لاکتات به گلوکز در کبد می باشد. سلول های روده برخی اسیدهای آمینه غذایی را به عنوان منبع غذایی مورد استفاده قرار می دهند، ولی بیشتر آن را برای انتشار در بدن وارد ورید باب می کنند. کبد مقداری از اسیدهای آمینه جذب شده را از خون ورید باب برداشت می کند (شکل ۲-۲۱)، ولی

بیشتر آن از کبد رد می‌شود. این موضوع به‌خصوص در مورد اسیدهای آمینه ضروری مهم است که برای سنتز پروتئین در تمامی سلول‌ها مورد نیاز می‌باشند. کبد اسیدهای آمینه را متابولیزه می‌کند، ولی میزان K_m پایین آنزیم‌های شارژکننده tRNA، سنتز پروتئین در زمان وجود اسیدهای آمینه را تضمین می‌کند. اسیدهای آمینه اضافی را می‌توان به‌طور کامل به CO_2 ، اوره و آب اکسیده کرد و یا ترکیبات واسطه می‌توانند به مصرف لیپوژنز برسند. اسیدهای آمینه‌ای که از کبد فرار می‌کنند، صرف سنتز پروتئین در بافت‌های دیگر می‌شوند. تری‌آسیل‌گلیسرول غذایی به‌صورت ذرات شیلومیکرون وارد گردش خون می‌شود (ص ۱۴۰۲) که در ادامه تحت تأثیر لیپوپروتئین لیپازی قرار می‌گیرند که به سطح سلول‌های اندوتلیال مجرای مویرگ‌های موجود در بافت‌های مختلف، به‌خصوص بافت چربی، متصل هستند (شکل ۲-۲۱). این لیپاز قسمت بزرگی، ولی نه تمامی، از تری‌آسیل‌گلیسرول موجود در شیلومیکرون‌ها را هیدرولیز می‌کند. اسیدهای چرب آزاد شده توسط سلول‌های چربی برداشت، مجدداً با گلیسرول ۳-فسفات (حاصل از گلوکز در مسیر گلیکولیز) استریفیه شده تا تولید تری‌آسیل‌گلیسرول نموده و به شکل قطرات چربی در داخل سلول‌های چربی ذخیره گردند. باقیمانده‌های شیلومیکرون حاصل از هضم توسط لیپوپروتئین لیپاز، توسط کبد از گردش خون برداشت می‌شوند. تری‌آسیل‌گلیسرول‌های موجود در باقیمانده‌ها توسط لیپاز لیپوزومی تجزیه می‌شوند. اسیدهای چرب آزاد شده دوباره با گلیسرول ۳-فسفات (حاصل از گلیسرول آزاد و گلوکز) استری شده و تولید تری‌آسیل‌گلیسرول می‌کنند. تری‌آسیل‌گلیسرول حاصل از چربی غذایی که به این طریق تولید شده است به همراه میزان کمتری تری‌آسیل‌گلیسرول حاصل از سنتز از ابتدا^۱ از گلوکز و اسیدهای آمینه، به شکل ذرات لیپوپروتئین باچگالی - پایین (VLDL) بسته‌بندی شده و به داخل خون آزاد می‌شوند (شکل ۲-۲۱). همانند ذرات شیلومیکرون، ذرات VLDL تحت اثر لیپوپروتئین لیپاز قرار گرفته و تولید اسیدهای چربی می‌کنند که می‌توانند برای سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول و ذخیره‌سازی آنها به صورت قطرات چربی در بافت چربی به مصرف برسند. به دلیل محتوای بالای چربی رژیم غذایی انسان، بیشتر تری‌آسیل‌گلیسرول بافت چربی انسان از رژیم غذایی و نه لیپوژنز از ابتدا تولید می‌شود.

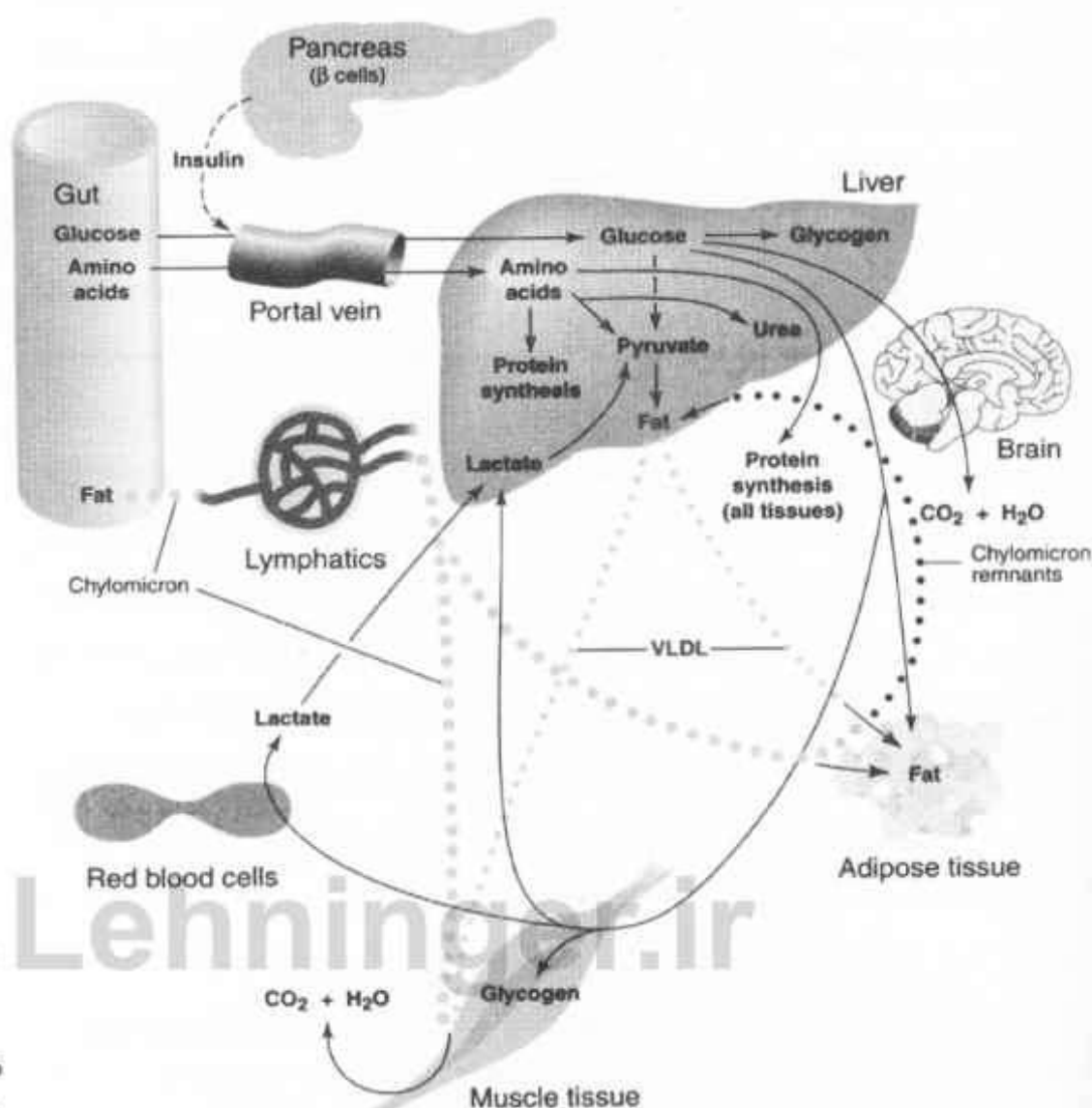
سلول‌های β پانکراس حساسیت بالایی نسبت به ورود گلوکز و اسیدهای آمینه در حالت تغذیه شده دارند. بعد از ورود گلوکز به داخل سلول β ، اکسیداسیون آن منجر به افزایش میزان ATP و به دنبال آن بسته‌شدن کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP می‌شود که سلول را دپولاریزه نموده و با افزایش کلسیم داخل سلولی منجر به آزادسازی انسولین می‌گردد. سلول‌های β انسولین را در هنگام و بعد از خوردن آزاد می‌کنند که برای متابولیسم این مواد غذایی توسط کبد، عضله و بافت چربی لازم است. جزئیات بیشتر نقش انسولین در چرخه گرسنگی - تغذیه شده در قسمت ۳-۲۱ مورد بحث قرار خواهد گرفت.

در ابتدای حالت ناشتایی، گلیکوژنولیز گلوکز خون را حفظ می‌کند طی مراحل ابتدایی ناشتایی، گلوکز خون توسط گلیکوژنولیز کبدی حفظ می‌شود (شکل ۳-۲۱). لاکتات، پیرووات و آلانین، از اکسیداسیون و سنتز اسید چرب منحرف شده و به سمت تولید گلوکز می‌رود تا چرخه کُری را کامل کنند. چرخه آلانین نیز اهمیت پیدا می‌کند که طی آن کربن و نیتروژن به شکل آلانین به کبد برگردانده می‌شود (شکل ۳۲-۱۵ را ببینید).

حالت ناشتایی نیاز به گلوکونئوژنز از اسیدهای آمینه و گلیسرول دارد به دلیل اینکه هیچ سوخت غذایی وارد روده نمی‌شود و ۱۰-۱۲ ساعت بعد از ناشتایی گلیکوژن کبدی کمی وجود دارد (شکل ۴-۲۱)، بدن وابسته به گلوکونئوژنز کبدی، اساساً از لاکتات، گلیسرول و آلانین، می‌شود. چرخه‌های کُری و آلانین نقش مهمی را ایفاء می‌کنند، ولی کربنی را برای سنتز خالص گلوکز فراهم نمی‌سازند. زیرا گلوکزی که توسط کبد از لاکتات و آلانین سنتز می‌شود، تنها جایگزین گلوکزی می‌شود که توسط بافت‌های محیطی به لاکتات



شکل ۳-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌های اصلی در ابتدای حالت ناشتایی.

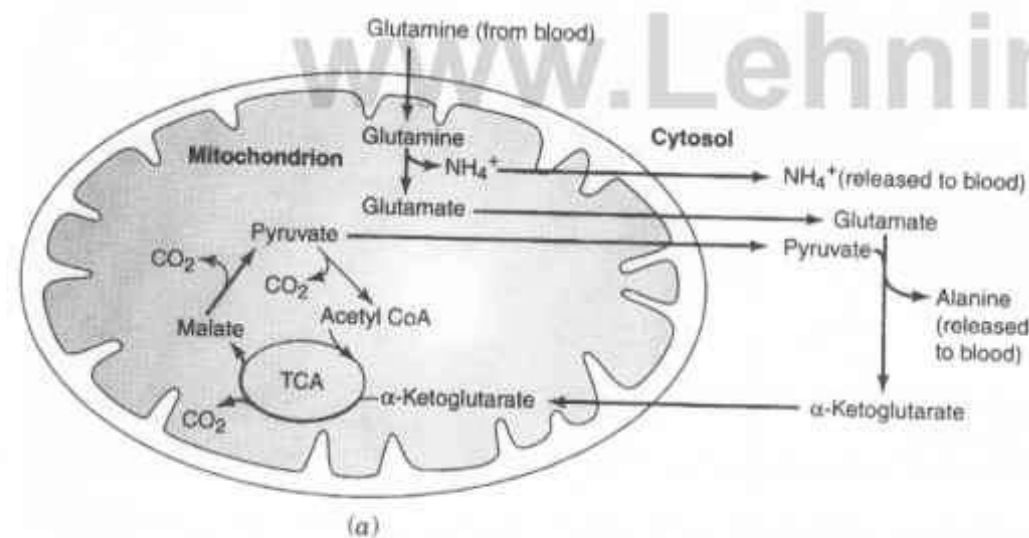


شکل ۴-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌های اصلی در حالت ناشتایی.

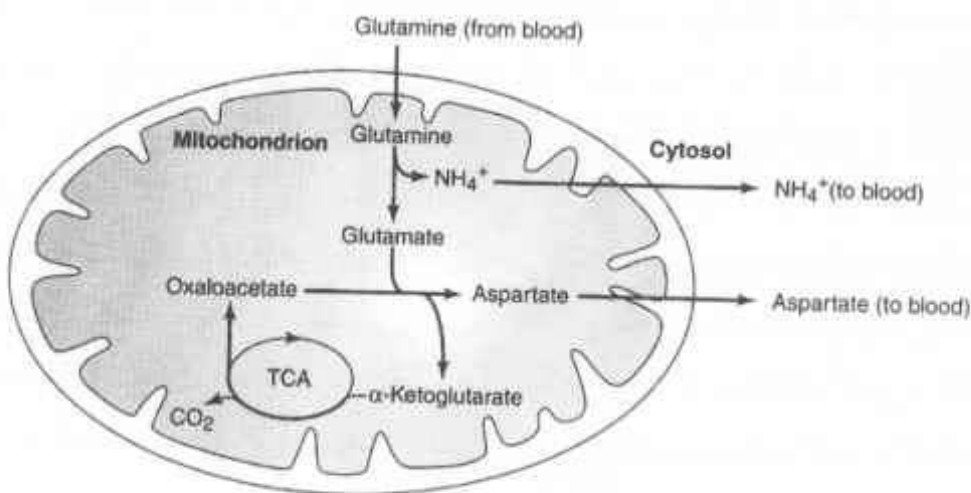
و آلانین تبدیل می‌گردد. این چرخه‌ها به شکل مؤثری انرژی را از اکسیداسیون اسید چرب در کبد به بافت‌های محیطی انتقال می‌دهد که نمی‌توانند تری‌آسیل‌گلیسرول را اکسیده کنند. مغز گلوکز را به‌طور کامل به CO_2 و آب اکسیده می‌کند. لذا در حالت ناشتایی، سنتز خالص گلوکز از منابع دیگر کربن ضروری است. اسیدهای چرب نمی‌توانند به مصرف سنتز گلوکز برسند، زیرا هیچ مسیری برای تبدیل استیل‌کوآ (ترکیب دوکربنه حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب)، به گلوکز وجود ندارد. گلیسرول که محصول فرعی لیپولیز در بافت چربی است، سوسترای مهمی برای سنتز گلوکز می‌باشد. پروتئین‌ها در سلول‌های عضلانی تجزیه شده و بیشتر اسیدهای آمینه آنها به طور نسبی اکسیده می‌شوند. از میان اسیدهای آمینه، آلانین و گلوتامین به میزان بیشتری آزاد می‌شوند. اکثر اسیدهای آمینه دیگر بیشتر به ترکیبات واسطی (پیروات و α -کتوگلوئارات) متابولیزه می‌شوند که می‌توانند آلانین و گلوتامین تولید کنند. اسیدهای آمینه شاخه‌دار منابع اصلی نیتروژن برای تولید آلانین و گلوتامین در عضله هستند. α -کتو اسیدهای شاخه‌دار حاصل از ترانس‌آمیناسیون تاحدودی به داخل

گردش خون آزاد شده تا توسط کبد برداشت شوند؛ کبد از α -کتو اسید والین تولید گلوکز، از لوسین تولید اجسام کتون و از ایزولوسین تولید هم گلوکز و هم اجسام کتونی می‌کند. قسمتی از گلوتامین آزاد شده از عضله، توسط اپی تلیوم روده، لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها مصرف می‌شود. گلوتامین سوخت مهمی برای سلول‌های روده و لنفوسیت‌ها است که تکثیر سریع دارند و بنابراین نیازمند سنتز پیریمیدین‌ها و پورین‌ها هستند. طی این فرایند، گلوتامین به گلوتامات تبدیل شده که خود در حضور پیرووات ترانس آمینه شده و تولید α -کتوگلوتمارات و آلانین می‌کند. در چرخه TCA، α -کتوگلوتمارات به مالات تبدیل شده که به نوبه خود توسط آنزیم مالیک به پیرووات تبدیل می‌شود که برای تولید آلانین توسط سلول‌های روده‌ای مورد نیاز است. این مسیر را گلوتامینولیز گویند، زیرا گلوتامین تنها به صورت نسبی اکسیده می‌شود (شکل ۵-۲۱). لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها نیز از گلوتامینولیز که محصول انتهایی اصلی آن آسپاراتات می‌باشد، برای رفع قسمت بزرگی از نیازهای انرژی خود استفاده می‌کنند (شکل ۵-۲۱b).

سنتز گلوکز در کبد طی ناشتایی ارتباط نزدیکی با سنتز اوره دارد. اکثر اسیدهای آمینه می‌توانند نیتروژن آمینوی خود را طی ترانس آمیناسیون به α -کتوگلوتمارات داده و تولید



(a)



(b)

شکل ۵-۲۱ کاتابولیسم گلوتامین توسط سلول‌های دارای تقسیم سریع. (a) آنتروسیت‌ها. (b) لنفوسیت‌ها.

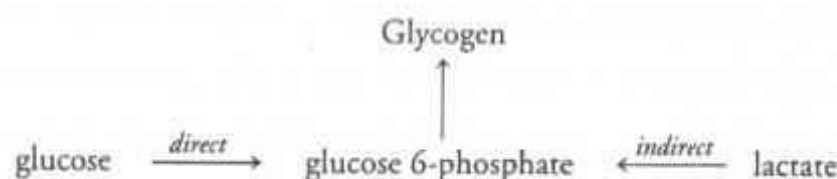
گلوتامات و یک α -کتو اسید جدید کنند که اغلب صرف سنتز گلوکز می شود. گلوتامات دو شکل نیتروژن مورد نیاز برای سنتز اوره را فراهم می سازد: آمونیاک از طریق دامیناسیون اکسیداتیو توسط گلوتامات دهیدروژناز و آسپاراتات از طریق ترانس آمیناسیون اگرالواستات توسط آسپاراتات آمینوترانسفراز. مخاط روده یکی از منابع مهم آمونیاک و پیش سازهای اورنی تین نظیر سیترولین است (در قسمت ۴-۲۱ با جزئیات شرح داده می شود).

به دلیل آن که طی ناشتایی میزان انسولین خون کم است، لیپولیز در بافت چربی به میزان زیادی افزایش یافته و میزان اسیدهای چرب خون را بالا می برد که توسط بسیاری از بافت ها به عنوان سوخت ترجیحی نسبت به گلوکز مصرف می شوند. در قلب و عضله، اکسیداسیون اسیدهای چرب مانع گلیکولیز و اکسیداسیون پیرووات می شود. در کبد، اکسیداسیون اسیدهای چرب بیشتر ATP مورد نیاز گلوکونئوژنز را فراهم می کند. مقدار بسیاری کمی از استیل کوآ حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب، به طور کامل اکسیده می شود. در عوض، بیشتر آن در میتوکندری های موجود در سلول های کبدی به اجسام کتون تبدیل می گردد. اجسام کتونی (استواستات و β -هیدروکسی بوتیرات) به داخل خون آزاد شده و به عنوان منبعی از انرژی برای بسیاری از بافت ها عمل می کنند. همانند اسیدهای چرب، بسیاری از بافت ها اجسام کتونی را به گلوکز ترجیح می دهند. اسیدهای چرب توسط مغز اکسیده نمی شوند، زیرا عبور آنها از سد خونی-مغزی ضعیف است. وقتی میزان اجسام کتونی خون به اندازه کافی بالا باشد، وارد مغز شده و به عنوان سوخت جایگزین مصرف می شود. هر چند این سوخت نمی تواند به طور کامل جایگزین نیاز مغز به گلوکز شود. اجسام کتونی همچنین ممکن است پروتئولیز و اکسیداسیون اسیدهای آمینه شاخه دار را در عضله کاهش داده و آزادسازی آلانین را پایین بیاورند. این موضوع مانع تحلیل عضلانی شده و میزان گلوکز تولیدی در کبد را کاهش می دهد. تا زمانی که میزان اجسام کتونی به واسطه اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد بالا نگه داشته شود، نیاز کمتری به گلوکز، اسیدهای آمینه گلوکونئوژنیک و تجزیه بافت پروتئینی عضله می باشد.

این موضوع ممکن است به این دلیل باشد که تا زمانی که میزان گلوکز خون به اندازه کافی بالا است که آزادسازی انسولین از پانکراس را تا حدودی تحریک کند، انسولین آنقدر بالا باقی می ماند که پروتئولیز عضلانی را سرکوب می کند. ارتباط کاری بین کبد، عضله و بافت چربی در فراهم سازی گلوکز برای مغز در شکل ۴-۲۱ نشان داده شده است. کبد گلوکز را سنتز می کند؛ در این راستا برای گلوکونئوژنز کبدی، عضله و روده سوسترای (آلانین) را تأمین می کنند و بافت چربی ATP را (از طریق اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد) فراهم می سازد. این همکاری بین بافت های اصلی وابسته به مقادیر مناسب هورمون ها در گردش خون می باشد. میزان گلوکز در حالت ناشتایی پایین تر است که ترشح انسولین را کاهش داده و برعکس سبب آزادسازی گلوکاگون از پانکراس و اپی نفرین از قسمت مرکزی آدرنال می شود. ناشتایی همچنین تولید تری گلیسیرولین از تیروزین را کاهش می دهد که

شکل فعال هورمون تیروئیدی است. این موضوع سبب کاهش تا ۲۵٪ نیاز روزانه به انرژی می‌شود. این پاسخ برای بقاء مفید است، ولی کاهش وزن را نسبت به افزایش وزن، سخت‌تر می‌کند (ارتباط بالینی ۱-۲۱ را ببینید).

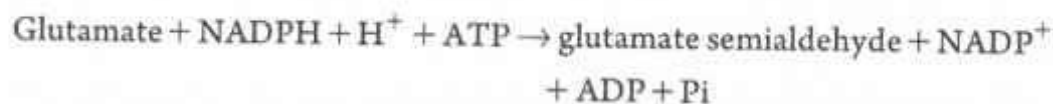
در ابتدای حالت تغذیه مجدد، گلیکوژن با مسیر غیرمستقیم تولید می‌شود
تری‌آسیل‌گلیسرول به همان صورت شرح داده شده برای حالت خوب-تغذیه شده، متابولیزه می‌گردد. برعکس، برداشت کبدی گلوکز ضعیف بوده و در واقع بعد از گذشت چند ساعت از تغذیه، کبد در وضعیت گلوکوژنیک باقی می‌ماند. هرچند، به جای فراهم سازی گلوکز خون، گلوکونئوژنز کبدی تولید گلوکز ۶-فسفات برای مسیر گلیکوژنز می‌کند. این به معنی آن است که بعد از ناشتایی، گلیکوژن کبدی به واسطه سنتز مستقیم از گلوکز خون کاملاً پُر نمی‌شود. در عوض، گلوکز در بافت‌های محیطی به لاکتات کاتابولیزه می‌شود که در کبد از طریق گلوکونئوژنز به گلیکوژن تبدیل می‌گردد که غیرمستقیم است.



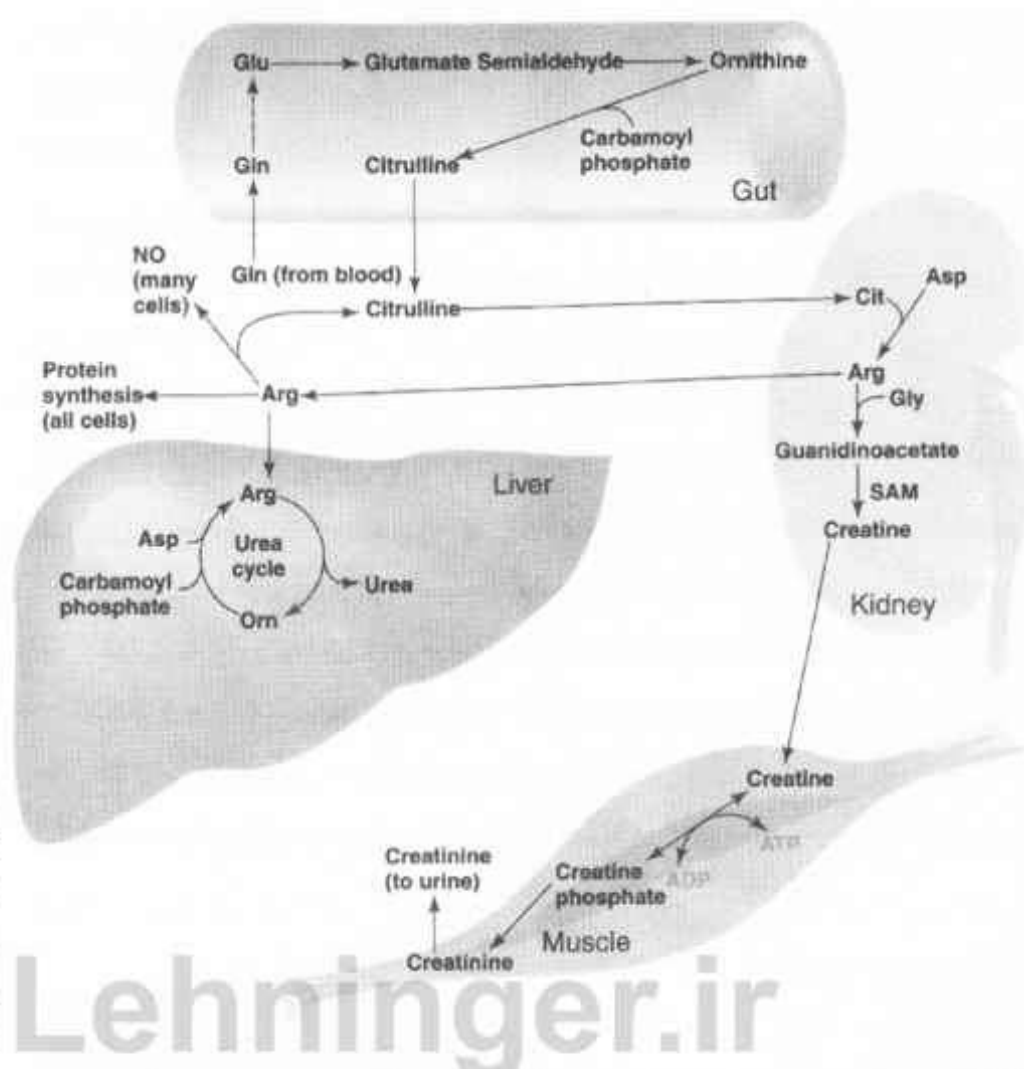
گلوکونئوژنز از اسیدهای آمینه‌ای که از روده آمده‌اند نیز نقش مهمی در افزایش میزان گلیکوژن کبدی از طریق مسیر غیرمستقیم دارد. بعد از کاهش سرعت سنتز گلیکوژن، گلیکوژن کبدی از طریق سنتز مستقیم از گلوکز خون حفظ می‌گردد.

تعامل‌های متابولیکی مهم بین اعضا

اپی‌تلیوم روده گلوتامین را به سیترولین تبدیل می‌کند (شکل ۶-۲۱)؛ روده تنها بافتی است که گلوتامات ردوکتاز وابسته به ATP را بیان می‌کند که برای این تبدیل لازم است.



روده همچنین آرژنین غذایی را به سیترولین تبدیل می‌کند. سیترولینی که از روده آزاد می‌شود، از کبد عبور کرده و در کلیه به آرژنین تبدیل می‌شود که خود می‌تواند به کراتی‌نین تبدیل و یا به داخل خون آزاد گردد. این مسیر را می‌توان به عنوان راهی برای کاهش آزادسازی آرژنین و آمونیاک به داخل خون ورید باب در نظر گرفت که هر دو سبب تحریک سنتز اوره می‌شوند. این موضوع ممکن است به خصوص تحت شرایط مصرف کم پروتئین مهم باشد. به علاوه، در شرایط بیماری روده کوچک (مثل برداشت روده کوچک یا بیماری سلیاک)، سیترولین منبع بهتری برای آرژنین است ولی ممکن است در هنگام نارسایی کلیوی مصرف نشود. کبد از آرژنین برای تولید اورنی‌تین استفاده می‌کند که سبب افزایش ظرفیت سنتز اوره در



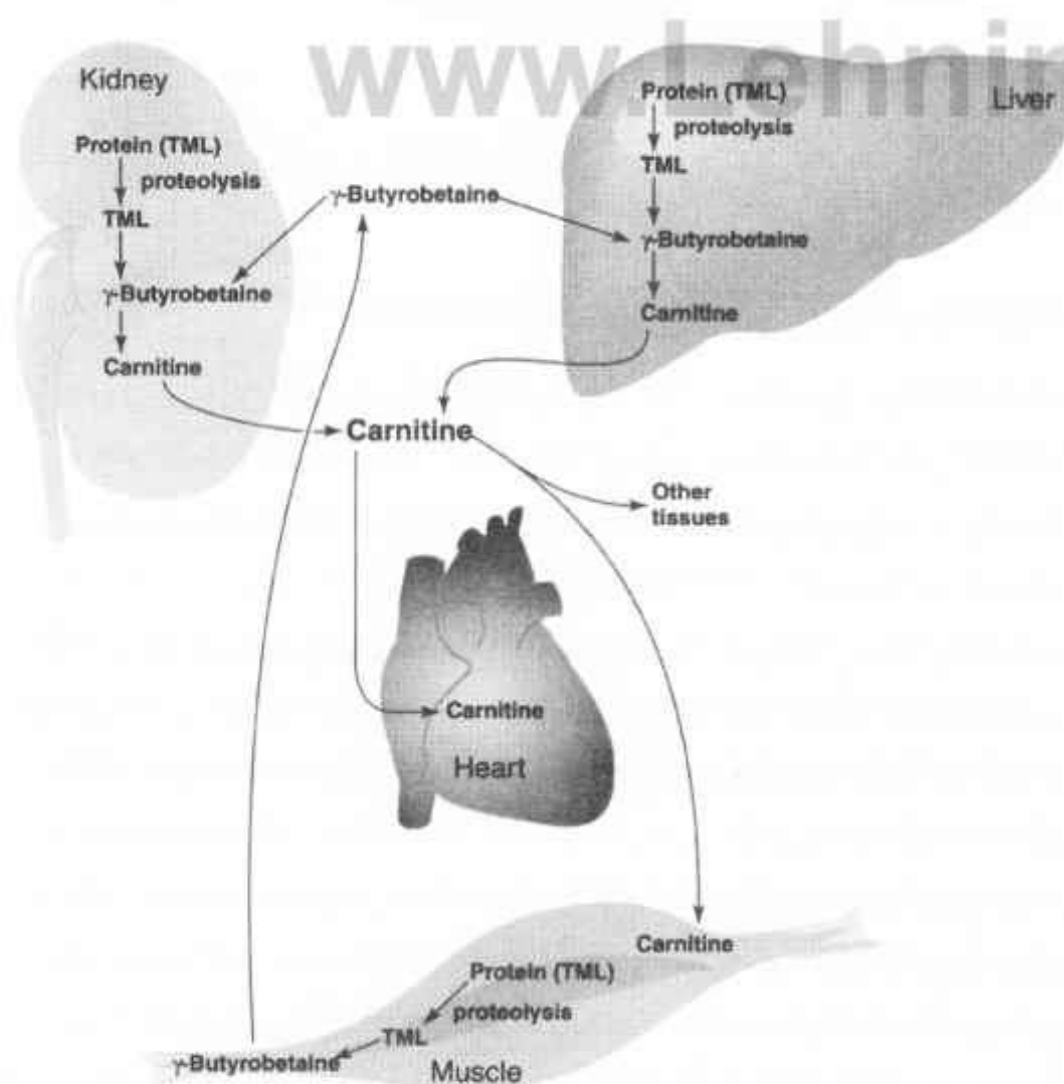
شکل ۶-۲۱ عملکرد روده و کلیه در سنتز آرژینین و گلوتامین. مخفف‌ها: Cit، سیترویلین، Arg، آرژینین، Asp، آسپارتات، Gln، گلوتامین، Glu، گلوتامات، NO، اکسید نیتریک، Gly، گلیسین، Orn، اورنیتین، و S-AdoMet، آدنوزیل میتوینین.

هنگام افزایش مصرف پروتئین می‌گردد. کبد به شکل غیرقابل برگشتی اورنی‌تین را به گلوتامات تبدیل می‌کند:



تخلیه اورنی‌تین با این مسیر مانع سنتز اوره می‌شود. پراسازی مجدد اورنی‌تین کاملاً وابسته به یک منبع آرژینین است. لذا سنتز اوره در کبد وابسته به سیترویلین و آرژینینی است که به ترتیب توسط روده و کلیه تولید می‌شوند. آرژینین همچنین توسط بسیاری از سلول‌ها برای تولید اکسید نیتریک (NO) مصرف می‌شود (شکل ۶-۲۱). گلیسین توانس آمینیداز (GTA) از آرژینین و گلیسین تولید گوانیدینواستات می‌کند (ص ۱۰۵۶). GTA غالباً در کورتکس کلیه، پانکراس، و کبد وجود دارد. بعد از متیلامیون با استفاده از S-AdoMet میتوینین (SAM) به عنوان دهنده متیل، کراتین تولید می‌شود. این از نظر کمی مهمترین کاربرد SAM در بدن است. روزانه یک تا دو گرم کراتین سنتز می‌شود. سپس کراتین به سایر بافت‌ها انتقال داده شده و در عضله تجمع می‌یابد که در عضله بعد از فسفریلاسیون به کراتین فسفات، به عنوان مخزن بالای انرژی عمل می‌کند. این ترکیب به طور غیرآنزیمی به کراتینی تبدیل می‌شود که بعد از ورود به گردش خون، توسط کلیه برداشت می‌شود. از نظر بالینی، دفع ادراری کراتینی نیز هم معیاری از توده عضلانی و هم عملکرد کلیه می‌باشد.

گلوٲاتیون (GSH) در سم‌زدایی پراکسیدهایی که در داخل بدن تولید شده‌اند و ترکیبات شیمیایی خارجی اهمیت دارد (ص ۱۰۵۷). کبد محل اصلی سنتز GSH از گلوٲامات، سیستئین و گلیسین است (شکل ۷۷-۱۹ را ببینید). این سنتز به واسطه دسترسی به سیستئین محدود می‌گردد. سیستئین پلاسمایی به خوبی توسط کبد برداشت نمی‌شود؛ کبد از متیونین غذایی طی مسیر سیستاتیونین (ص ۱۰۳۴)، برای تولید سیستئین استفاده می‌کند. GSH کبدی به داخل گردش خون و صفرا ترشح می‌شود. کلیه مقدار قابل توجهی از GSH پلاسمایی را برداشت می‌کند. سلول‌های روده ممکن است قادر به برداشت گلوٲاتیونی باشند که همراه با صفرا به داخل مجرای روده ترشح شده است. آزادسازی گلوٲاتیون به داخل پلازما در حالات تغذیه‌شده و ناشتایی یکسان بوده که منبع پایداری از این ترکیب و اجزاء اسید آمینه‌ای آن، به خصوص سیستئین، را برای اکثر بافت‌های بدن فراهم می‌کند. کارنی‌تین از ریشه‌های لیزیل موجود در پروتئین‌های مختلف تولید می‌شود که با استفاده از SAM-N-متیله شده و تولید ریشه‌های تری‌متیل‌لیزیل می‌کنند (شکل ۷-۲۱ و ص ۱۰۵۵). در هنگام تخریب این پروتئین‌ها، تری‌متیل‌لیزین آزاد می‌شود. در ادامه این ترکیب هیدروکسیله و سپس تجزیه می‌شود که نتیجه آن آزادسازی گلیسین و γ -بوتیروبتائین



شکل ۷-۲۱ کلیه و کبد کارنی‌تین را برای سایر بافت‌ها فراهم می‌کنند. مخفف‌ها: (TML) ریشه‌های تری‌متیل‌لیزیل موجود در ملکول‌های پروتئین؛ TML، تری‌متیل‌لیزین آزاد

جدول ۱-۲۱ • ذخایر انرژی انسان^a

ذخایر سوخت		بافت	سوخت ذخیره شده
(kcal)	(g)		
۲۸۰	۷۰	کبد	گلیکوژن
۴۸۰	۱۲۰	عضله	گلیکوژن
۸۰	۲۰	مایعات بدن	گلوکز
۱۳۵۰۰۰	۱۵۰۰۰	بافت چربی	چربی
۲۴۰۰۰	۶۰۰۰	عضله	پروتئین

^a اطلاعات مربوط به یک فرد طبیعی ۷۰ کیلوگرمی است. کربوهیدرات ۴ kcal/g، چربی ۹ kcal/g و پروتئین ۴ kcal/g تولید می‌کند.

آلدئید می‌باشد. ترکیب اخیر به ۷- بوتیروبتائین اکسیده می‌گردد و سپس به کارنی تین هیدرو- کسیده می‌شود. کلیه و به میزان کمتری کبد مسیر کامل را انجام می‌دهند و کارنی تین سایر بافت‌ها، به خصوص عضله و قلب، را تأمین می‌کنند. عضله اسکلتی قادر به تولید ۷- بوتیروبتائین است، ولی می‌بایست آن را آزاد کند تا توسط کبد یا کلیه به کارنی تین تبدیل شود.

نیازهای انرژی، ذخایر و هومئوستاز کالری

فرد متوسطی که زندگی ساکنی دارد روزانه ۱۸۰-۲۸۰ کربوهیدرات، ۷۰-۱۰۰ پروتئین و ۷۰-۱۰۰ چربی مصرف می‌کند. این میزان نیاز روزانه انرژی به میزان ۱۶۰۰-۲۴۰۰ kcal را برطرف می‌کند. همانطور که در جدول ۱-۲۱ نشان داده شده است، ذخیره انرژی یک فرد با اندازه متوسط، قابل توجه می‌باشد. از این مخازن در بین وعده‌های غذایی کوچک یا در هنگام شب برای حفظ گلوکز خون استفاده می‌شود. با وجود اینکه گلیکوژن می‌تواند سریعاً به حرکت درآید، ذخایر گلیکوژن نسبت به ذخایر چربی کمتر است (جدول ۱-۲۱). ذخایر چربی در هنگام ناشتایی طولانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. وزن افراد چاق می‌تواند به ۸۰ kg برسد که ۵۸۵،۰۰۰ kcal دیگر به ذخایر انرژی آنها اضافه می‌شود. در جدول ۱-۲۱، پروتئین به این دلیل به عنوان ذخیره انرژی در نظر گرفته شده است که می‌تواند تجزیه شده و تولید اسیدهای آمینه برای اکسیداسیون کند. به خاطر دارید که پروتئین همانند تری‌آسیل‌گلیسرول و گلیکوژن، قابل صرف نظر نبوده و بدن تمایل چندانی برای مصرف آن جهت تولید انرژی ندارد. دسترسی ثابت به سوخت‌ها در خون را هومئوستاز کالریک گویند که در جدول ۲-۲۱ نشان داده شده است و به معنی آن است که بدون توجه به حالات خوب-تغذیه‌شده، ناشتایی یا گرسنگی در حد مرگ، خون حاوی میزان سوختی است که به دنبال مصرف در سلول‌های بدن تولید میزان قابل مقایسه‌ای ATP می‌کنند. توجه داشته باشید که غلظت گلوکز خون در یک دامنه بسیار محدود کنترل می‌شود، در حالی که غلظت اسیدهای چرب و اجسام کتون موجود در گردش خون به ترتیب می‌تواند ده و صد برابر تغییر کند. گلوکز به دقت تنظیم می‌شود، زیرا مغز نیاز مطلق به این سوستر دارد. در صورتی که میزان گلوکز خون به میزان قابل توجهی ($1/5$ mM) کاهش یابد، به فاصله کوتاهی اغماء و مرگ حادث می‌شود، مگر آنکه غلظت گلوکز دوباره افزایش یابد. از طرف دیگر لازم است از هیپرگلیسمی جلوگیری شود، زیرا گلوکز از طریق ادرار دفع شده که خود منجر به دهیدراتاسیون و گاهی اغماء هیپراسمولار، هیپرگلیسمیک می‌گردد (ارتباط بالینی ۴-۲۱). هیپرگلیسمی مزمن منجر به گلیکاسیون بسیاری از پروتئین‌ها و اختلال در عملکرد سلول‌های آندوتلیال می‌شود که با عوارض دیابت در ارتباط است (ارتباط بالینی ۵-۲۱). تغییرات نسبت انسولین به گلوکاگون که در جدول ۲-۲۱ نشان داده شده است، برای حفظ هومئوستاز کالریک مهم است. به زبان ساده، افرادی که به خوبی تغذیه شده‌اند، نسبت بالای انسولین به گلوکاگون را دارند که ذخیره‌سازی گلیکوژن و تری‌آسیل‌گلیسرول را مساعدت

اغماء هیپرگلیسمیک، هیپراسمولار

مبتلایان به دیابت نوع ۲ (ارتباطات بالینی ۴-۱۵ و ۶-۲۱ را ببینید) گاهی دچار حالتی تحت عنوان اغماء هیپراسمولار هیپرگلیسمیک می‌شوند. این موضوع به‌خصوص در افراد مسن شایع است و ممکن است در افرادی رخ دهد که تحت استرس متابولیک قرار دارند و قبلاً به عنوان دیابتی شناخته نشده‌اند. هیپرگلیسمی که احتمالاً به دلیل عدم مصرف انسولین یا داروهای هیپوگلیسمیک، وجود عفونت، یا مشکل پزشکی همزمان نظیر حمله قلبی بدتر شده است، منجر به دفع ادراری آب، گلوکز و الکتrolیت‌ها (سدیم، کلسیم و پتاسیم) می‌گردد. این دیورز اسموتیک حجم گردش خون را کاهش داده که به عنوان یک استرس فیزیولوژیک سبب آزادسازی هورمون‌هایی می‌گردد که مقاومت به انسولین و هیپرگلیسمی را بدتر می‌کنند. به علاوه،

افراد مسن ممکن است توانایی کمتری برای احساس تشنگی یا دریافت مایعات داشته باشند. طی یک دوره چند روزه، این بیماران می‌توانند فوق‌العاده هیپرگلیسمیک (گلوکز بیش از 1000 mg/dL)، دهیدراته و اغمایی شوند. در این بیماران کتواسیدوز ایجاد نمی‌شود که احتمالاً به دلیل این است که همیشه اسیدهای چرب آزاد افزایش نمی‌یابند و یا غلظت کافی انسولین در خون ورید باب برای جلوگیری از کتوز وجود دارد (ولی آنقدر زیاد نیست که مانع گلوکونئوز گردد). درمان در جهت طبیعی نمودن تعادل آب و الکتrolیت و اصلاح هیپرگلیسمی با انسولین و تعیین علت زمینه‌ای است. میزان مرگ و میر حاصل از این حالت به میزان قابل توجهی بیش از کتواسیدوز دیابتی است.

جدول ۲-۲۱ • مقادیر سوستر و هورمون در خون انسان خوب - تغذیه شده، ناشتا و گرسنه^a

هورمون یا سوستر (واحد)	بسیار خوب - تغذیه شده	۱۲ ساعت بعد از جذب	ناشتای ۳ روزه	گرسنه ۵ هفته
انسولین ($\mu\text{U/mL}$)	۴۰	۱۵	۸	۶
گلوکاگون (pg/mL)	۸۰	۱۰۰	۱۵۰	۱۲۰
نسبت انسولین به گلوکاگون ($\mu\text{U/pg}$)	۰٫۵۰	۰٫۱۵	۰٫۰۵	۰٫۰۵
گلوکز (mM)	۶٫۱	۴٫۸	۳٫۸	۳٫۶
اسیدهای چرب (mM)	۰٫۱۴	۰٫۰۶	۰٫۰۲	۰٫۰۴
استوئات (mM)	۰٫۰۴	۰٫۰۵	۰٫۰۴	۰٫۰۳
β -هیدروکسی بوتیرات (mM)	۰٫۰۳	۰٫۱۰	۰٫۰۴	۰٫۰۶
لاکتات (mM)	۲٫۵	۰٫۷	۰٫۷	۰٫۶
پیروات (mM)	۰٫۲۵	۰٫۰۶	۰٫۰۴	۰٫۰۳
آلانین (mM)	۰٫۸	۰٫۳	۰٫۳	۰٫۱
معادل‌های ATP (mM)	۲۶۲	۲۳۵	۳۰۱	۴۲۸

^a اطلاعات مربوط به یک فرد با وزن طبیعی ۷۰ است، به غیر از مقادیر مربوط به گرسنگی ۵ هفته‌ای که مربوط به افراد چاق تحت گرسنگی درمانی می‌باشند. معادل‌های اکسی‌والان براساس میزان تولید ATP حاصل از اکسیداسیون کامل هر کدام از سوسترها به CO_2 و H_2O محاسبه شده است: ۳۲ ملکول ATP برای هر ملکول گلوکز؛ ۱۰۶ برای هر اسید چرب متوسط (پالمیتات)؛ ۱۹ برای استوئات؛ ۲۱٫۵ برای β -هیدروکسی بوتیرات؛ ۱۵ برای لاکتات؛ ۱۲٫۵ برای پیروات؛ و ۱۳ (اصلاح شده از نظر تولید اوره) برای آلانین.

هیپرگلیسمی و گلیکاسیون پروتئین

گلیکاسیون آنزیم‌ها سبب تغییر فعالیت، حلالیت و حساسیت آنها نسبت به تخریب می‌شود. در مورد هموگلوبین A_{1c}، گلیکاسیون به واسطه یک واکنش غیرآنزیمی بین گلوکز و والین انتهای آمینوی زنجیر β رخ می‌دهد. یک باز شیفت بین کربن آلدئیدی گلوکز و گروه آمینوی آزاد والین تشکیل می‌شود که به دنبال یک نوآرایی ملکولی به ۱-داکسی فروکتوز متصل به والین تبدیل می‌گردد. این واکنش به واسطه میزان بالای گلوکز انجام شده و پروتئین حاصل که هموگلوبین A_{1c} نامیده می‌شود، معیار خوبی از میزان بالابودن غلظت گلوکز خون بیمار طی چند هفته گذشته می‌باشد. غلظت هموگلوبین A_{1c} در افراد دیابتی کنترل نشده افزایش می‌یابد و در بیمارانی که گلوکز آنها به خوبی کنترل می‌شود، پایین است.

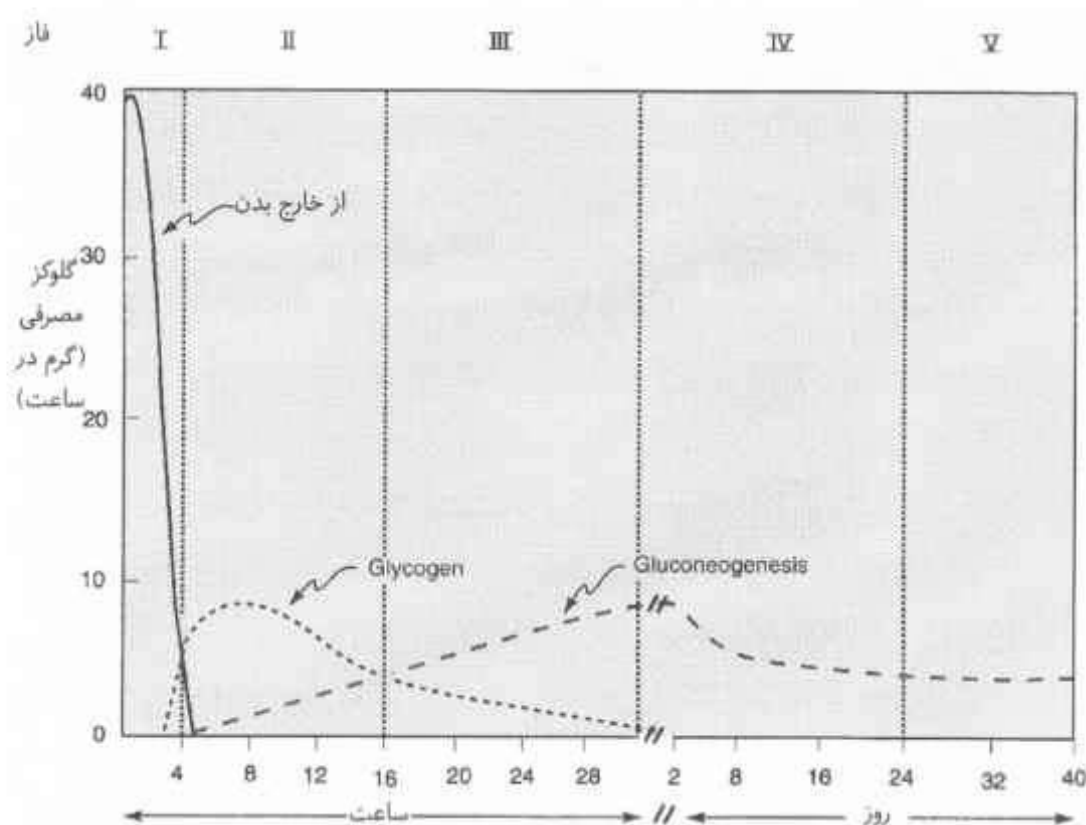
گلیکاسیون پروتئین‌ها ممکن است در ایجاد مشکلات پزشکی، برای مثال بیماری کرونری قلب، رتینوپاتی، نفروپاتی، آب مروارید، و نفروپاتی، افراد دیابتی نقش داشته باشند (ارتباطات بالینی ۴-۱۵ و ۶-۲۱ را ببینید). افزایش گلیکاسیون پروتئین‌های عدسی ممکن است در ایجاد آب مروارید دیابتی نقش داشته باشد. کلارن، لامینین، ویترونکتین، و سایر پروتئین‌های

ماتریکس می‌توانند گلیکته شوند که همراه با تغییراتی در خود-همایش و اتصال سایر ملکول‌های ماتریکسی می‌باشد. محصولات انتهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) موجود در گردش خون، گیرنده‌های اختصاصی (گیرنده‌های مربوط به AGE [RAGE]) دارند که از طریق آنها واکنش‌های التهابی را تحریک می‌کنند. احتمال دارد که پدیده‌های مرتبط با RAGE، زمینه‌ساز مشکلات پزشکی دیابتی‌ها باشند که در بالا به آنها اشاره شد. برای پیشگیری از مشکلات دیابتی‌ها، ترکیباتی تحت بررسی قرار دارند که تولید AGEs را مهار می‌کنند (برای مثال، آمینوگوانیدین) و یا مسدودکننده RAGE هستند. سایر ناهنجاری‌های متابولیکی مسئول مشکلات دیابتی‌ها، شامل فعال‌سازی استرس کینازها (از طریق افزایش میزان دی‌آسیل‌گلیسرول و سرامید) و فعال‌سازی مسیر هگزوکیناز می‌باشند. این ناهنجاری‌ها با تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن در میتوکندری‌ها به واسطه گلوکز ارتباط دارند، لذا احتمالات جدیدی برای اقدامات درمانی جهت پیشگیری از این مشکلات به وجود آمده است.

می‌کند، در حالی که افراد گرسنه نسبت پایین انسولین به گلوکاگون را دارند که سبب تحریک گلیکوکورتیزول، لیپولیز، کتوزیز، پروتئولیز و گلوکونئوز می‌شود.

پنج فاز هومئوستاز گلوکز

شکل ۸-۲۱ کار کاویل^۱ و همکارانش را بر روی افراد چاقی نشان می‌دهد که برای کاهش وزن دچار گرسنگی طولانی-مدت شدند. این شکل اثرات گرسنگی بر هومئوستاز گلوکز را نشان می‌دهد و به طور ساختگی به پنج فاز تقسیم می‌شود. فاز I را حالت خوب-تغذیه شده گویند که در آن گلوکز توسط کربوهیدرات غذایی فراهم می‌شود. بعد از اتمام این منبع، گلیکوکورتیزول کبدی گلوکز خون را طی فاز II حفظ می‌کند. زمانی که این منبع گلوکز شروع به کاهش نمود، گلوکوکورتیزول کبدی از لاکتات، گلیسرول، و آلانین به شکل رو به افزایشی مهم می‌شود تا این که در فاز III گلوکوکورتیزول به منبع اصلی گلوکز خون تبدیل شود. این تغییرات ظرف ۲۰ ساعت یا در همین حدود بعد از ناشتایی رخ می‌دهند که خود بستگی به میزان تغذیه قبل از ناشتایی، میزان گلیکوکورتیزول کبدی موجود و نوع فعالیت فیزیکی در طی حالت ناشتایی دارد. به دنبال چند روز ناشتایی، فاز IV شروع می‌شود که طی آن وابستگی



فاز	منشاء گلوکز خون	بافت‌های استفاده‌کننده گلوکز	سوخت اصلی مغز
I	خارجی	همه	گلوکز
II	گلیکوژن گلوکونئوژنز کبدی	همه به‌غیر از کبد عضله و بافت چربی با سرعت پایین	گلوکز
III	گلوکونئوژنز کبدی گلیکوژن	همه به‌غیر از کبد عضله و بافت چربی با سرعت بین فازهای II و IV	گلوکز
IV	گلوکونئوژنز، کبدی و کلیوی	مغز، گلیول‌های قرمز خون، مدولا، میزان کم توسط عضله	گلوکز، اجسام کتون
V	گلوکونئوژنز، کبدی و کلیوی	مغز با سرعت پایین، گلیول‌های قرمز خون، مدولای کلیه	اجسام کتون، گلوکز

شکل ۸-۲۱ پنج فاز هومئوستاز گلوکز.

به گلوکونئوژنز کاهش می‌یابد. طی این مدت، اجسام کتون آنقدر تجمع یافته‌اند که وارد مغز شوند و مقداری از نیاز انرژی آن را برطرف کنند. طی این فاز، گلوکونئوژنز کلیوی نیز مهم می‌شود. فاز V بعد از گرسنگی بسیار طولانی در افراد فوق‌العاده چاق رخ می‌دهد که در آن وابستگی به گلوکونئوژنز حتی کمتر می‌گردد. در این فاز، انرژی مورد نیاز تقریباً تمامی

بافت‌ها به میزان زیادی توسط اکسیداسیون اسیدهای چرب یا اجسام کتون‌ی تأمین می‌شود. تا زمانی که غلظت اجسام کتون‌ی بالا است و میزان گلوکز حفظ می‌شود، احتمالاً به دلیل وجود مقادیر کم انسولینی که هنوز توسط پانکراس تولید می‌شود، پروتئولیز قدری محدود شده و بدین ترتیب پروتئین‌های عضلانی و آنزیم‌ها حفظ می‌شوند. این حالت تا زمانی ادامه می‌یابد که تمامی چربی مصرف شده و میزان اجسام کتون‌ی کاهش یابد. بعد از این که تمامی چربی مصرف شد، بدن مجبور به استفاده از پروتئین عضلانی برای حفظ گلوکز خون می‌باشد. قبل از اتمام آنها، فرد می‌میرد (ارتباط بالینی ۳-۲۱ را ببینید).

۳-۲۱ • مکانیسم‌های درگیر در سویچ متابولیسم کبدی بین حالات خوب-تغذیه شده و گرسنگی

کبد فردی که به خوبی تغذیه شده است، به طور فعال گلیکوژن و تری‌آسیل‌گلیسرول را سنتز می‌کند؛ این کبد گلیکوژنیک، گلیکولیتیک و لیپوژنیک است. برعکس، کبد فرد ناشتا گلیکوژنولیتیک، گلوکونئوژنیک، کتوژنیک و پروتئولیتیک است. راهکار مورد استفاده، ذخیره-سازی کالری در هنگام دسترسی به غذا و به حرکت درآوردن آنها در زمان نیاز بقیه بدن می‌باشد. کبد با استفاده از مکانیسم‌های تنظیمی مختلفی بین این دو وضعیت متابولیکی کاملاً متفاوت تغییر می‌کند؛ این مکانیسم‌ها شامل وجود منبع سوستر، افکتورهای آلستریک، تغییر کووالان و القاء-سرکوب آنزیم‌ها می‌باشند.

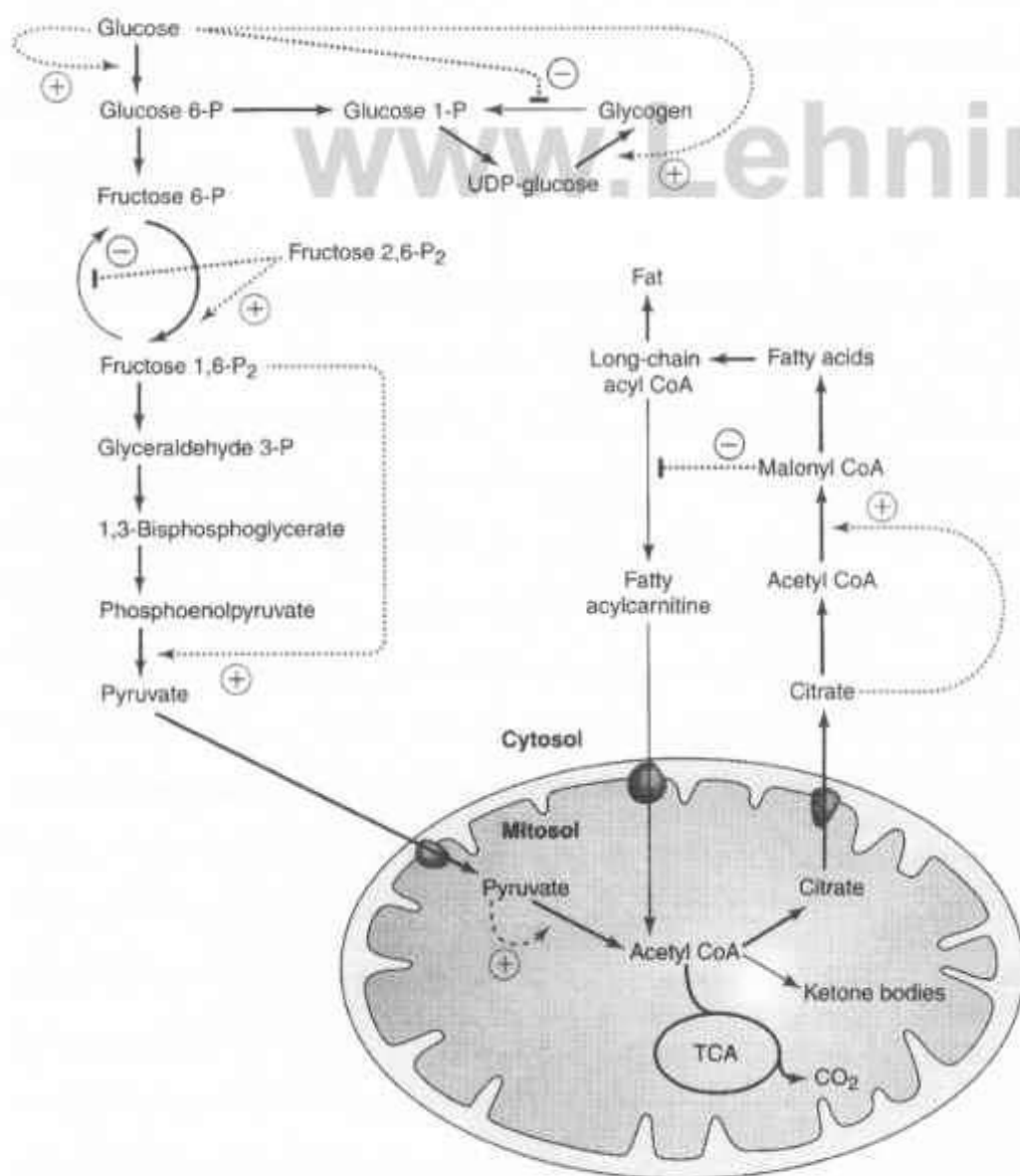
دسترسی به سوستر، بسیاری از مسیرهای متابولیکی را کنترل می‌کند
اغلب به این مکانیسم کتولی توجه نمی‌شود. هرچند، غلظت اسیدهای چرب موجود در خون که وارد کبد می‌شوند، یکی از عوامل اصلی تعیین‌کننده سرعت کتوزن می‌باشد. سنتز گلوکز توسط کبد تحت تأثیر سرعت جریان سوسترهای گلوکونئوژنیک به کبد قرار دارد. تحویل اسیدهای آمینه به کبد در دیابتی‌ها، به دلیل پروتئولیز تسریع شده تا کنترل نشده، گلوکونئوژن را تحریک نموده و هیپرگلیسمی را تشدید می‌کند. از طرف دیگر، ناتوانی در تأمین مقدار کافی سوسترای گلوکونئوژنیک برای کبد، برخی انواع هیپوگلیسمی‌ها، نظیر حالتی که در حاملگی یا گرسنگی پیشرفته دیده می‌شود، را توجیه می‌کند. سنتز اوره نیز تحت تنظیم منبع سوستر قرار دارد. متابولیسم اسیدهای آمینه در روده بخش قابل توجهی از آمونیاکی را تولید می‌کند که در کبد برای سنتز اوره مورد استفاده قرار می‌گیرد. روده سیترولین را آزاد می‌کند که پیش‌ساز متابولیکی اورنی تین است و قبلاً به آن اشاره شده است. مخزن بزرگتر اورنی تین، اجازه افزایش سنتز اوره بعد از خوردن یک غذای غنی از پروتئین را می‌دهد. در کمبود پروتئین، میزان تولید اوره کاهش می‌یابد.

می‌توان نتیجه گرفت که منبع سوستر یک عامل تعیین‌کننده اصلی سرعت انجام تمامی فرایندهای متابولیکی در بدن می‌باشد. هرچند، تنوع در منبع سوستر به تنهایی برای

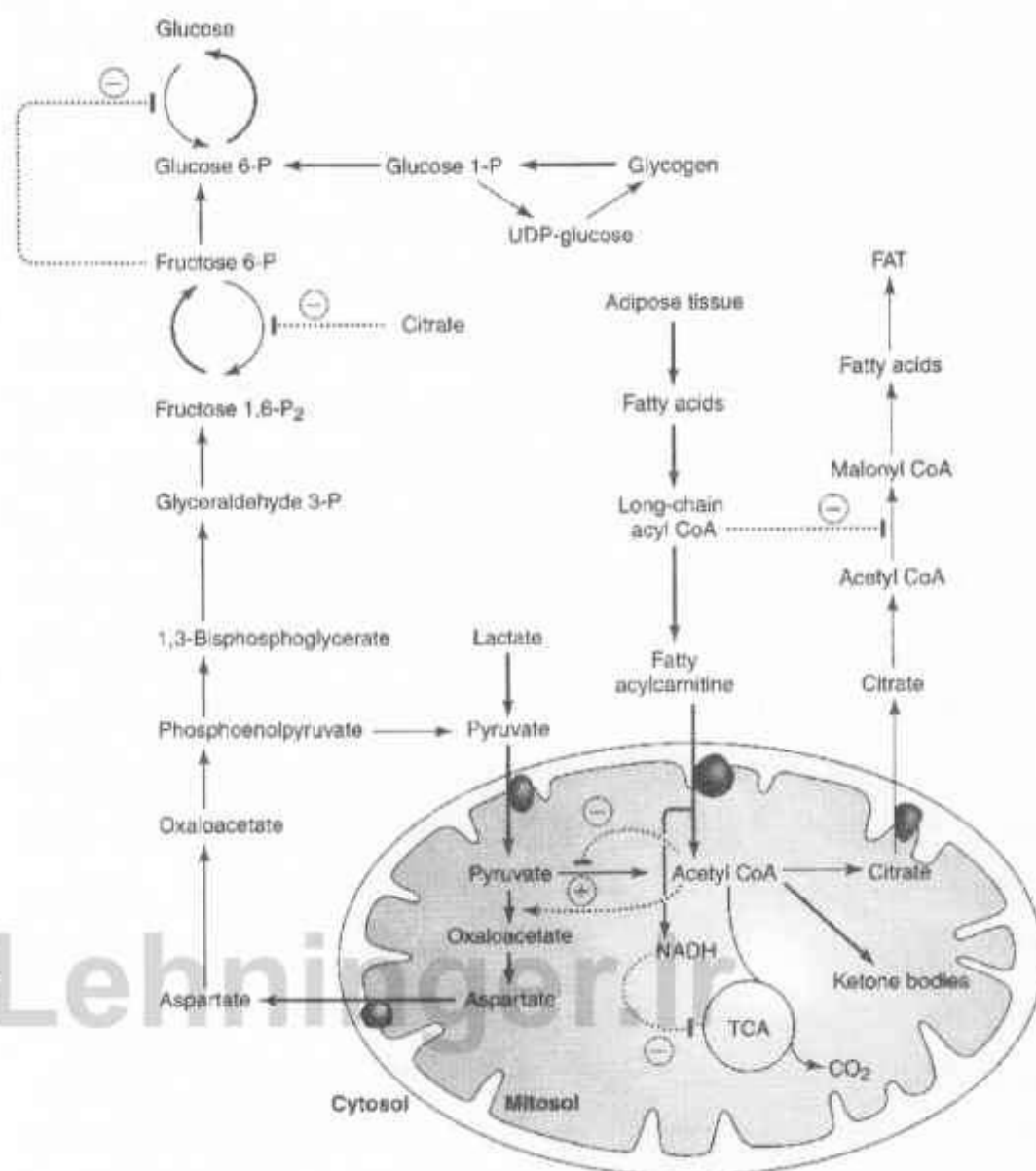
ایجاد تغییرات برجسته متابولیکی کافی نمی باشد که می بایست طی چرخه گرسنگی-تغذیه رخ دهد. نیاز به تنظیم-ظریف تر مسیرها می باشد.

افکتورهای آلوستریک، آنزیم های کلیدی را تنظیم می کنند

اشکال ۹-۲۱ و ۱۰-۲۱ اثرات افکتورهای آلوستریک را در کبد به ترتیب در حالت خوب-تغذیه شده و گرسنگی خلاصه کرده اند. همان طور که در شکل ۹-۲۱ نشان داده شده است، گلوکز فعال کننده گلوکوکیناز (به طور غیرمستقیم از طریق جابه جایی آن از هسته به سیتوپلاسم؛ ص ۸۲۱) است و به این طریق سبب تسریع در فسفریلاسیون گلوکز می شود. گلوکز همچنین به طور غیرمستقیم گلیکوژن فسفریلاز را غیرفعال و گلیکوژن سنتاز را فعال می کند که نتیجه آن مهار تجزیه و تسریع سنتز گلیکوژن می باشد. فروکتوز ۶،۲-بیس فسفات با فعال سازی ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز و مهار فروکتوز ۶،۱-بیس فسفاتاز سبب تحریک گلیکولیز و مهار گلوکونئوژنز می گردد. فروکتوز ۶،۱-بیس فسفات سبب فعال سازی پیرووات کیناز و به موجب آن تحریک گلیکولیز می شود، و پیرووات کمپلکس پیرووات



شکل ۹-۲۱ کنترل متابولیسم کبدی توسط افکتورهای آلوستریک در حالت خوب-تغذیه شده.



شکل ۱۰-۲۱ کنترل متابولیسم کبدی توسط افکتورهای آلوستریک در حالت ناشتا.

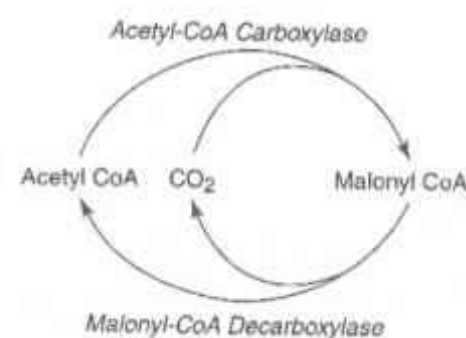
دهیدروژناز (به طور غیرمستقیم از طریق مهار پیرووات دهیدروژناز کیناز؛ ص ۷۴۴) را فعال می‌کند. سیترات با فعال سازی استیل-کوآ کربوکسیلاز سبب تحریک سنتز اسیدهای چرب می‌شود و مالونیل-کوآ با مهار کارنی تین پالمیتیل ترانسفراز I مانع اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌گردد.

همان‌طور که در شکل ۱۰-۲۱ نشان داده شده است، استیل-کوآ با فعال‌سازی پیرووات کربوکسیلاز و مهار کمپلکس پیرووات دهیدروژناز (به‌طور غیرمستقیم از طریق تحریک پیرووات دهیدروژناز کیناز؛ ص ۷۴۴) گلوکونئوز را در حالت ناشتایی تحریک می‌کند. استرهای آسیل-کوآ زنجیر بلند مانع فعالیت استیل-کوآ کربوکسیلاز می‌شوند که میزان مالونیل-کوآ را کاهش و به‌موجب آن فعالیت کارنی‌تین پالمیتیل‌ترانسفراز I و اکسیداسیون اسیدهای چرب را افزایش می‌دهد. فروکتوز ۶-فسفات گلوکوکیناز را (به‌طور غیرمستقیم با تسریع در جابه‌جایی آن از سیتوپلاسم به‌داخل هسته؛ ص ۸۲۳) مهار می‌کند. سیترات که غلظت آن در نتیجه اکسیداسیون بیشتر اسیدهای چرب افزایش می‌یابد، ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز و ۶-فسفوفروکتور-۲-کیناز (نشان داده نشده است) را

مهار می‌کند و NADH حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب مانع فعالیت چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک می‌شود.

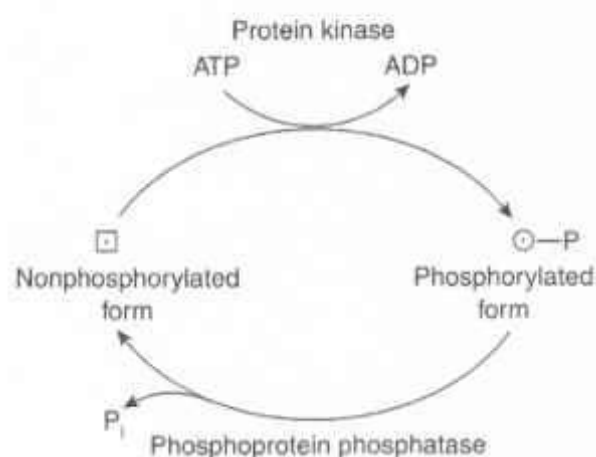
افکتورهای آلوستریک جریان مسیرهای متابولیکی موجود در بافت‌های غیرکبدی را تنظیم می‌کنند. برای مثال، در تعدادی از بافت‌ها، سیتрат به عنوان حسگر دسترسی مازاد سوخت عمل می‌کند. سیترات به عنوان یک افکتور منفی برای ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز و یک افکتور مثبت برای استیل-کوآ کربوکسیلاز، جریان مسیر گلیکولیز و اکسیداسیون اسیدهای چرب را تنظیم می‌کند. اثر اخیر غیرمستقیم بوده و مستلزم فعال‌سازی استیل-کوآ کربوکسیلاز توسط سیترات می‌باشد که میزان مالونیل-کوآ را به عنوان افکتور منفی کارنی-تین پالمیتیل ترانسفراز I افزایش می‌دهد. از آنجایی که کاتابولیسم گلوکز و اسیدهای چرب منجر به افزایش میزان سیترات می‌شود و هر دوی این مسیرها می‌توانند توسط سیترات مهار شوند، سلول‌ها می‌توانند از طریق میزان سیترات، میزان سوخت موجود برای کاتابولیسم را حس کنند. مالونیل-کوآ در کبد یک ترکیب واسطه در مسیر سنتز اسیدهای چرب و یک تنظیم‌کننده اکسیداسیون اسیدهای چرب از طریق اثر منفی آن بر روی کارنی‌تین پالمیتیل ترانسفراز I می‌باشد (ص ۹۳۳). مالونیل-کوآ در بافت‌های دیگر، نظیر عضله اسکلتی و قلب، نیز تولید می‌شود، ولی تنها هدف آن در اینجا تنظیم کارنی‌تین پالمیتیل ترانسفراز I می‌باشد. مقادیر حالت-پایدار مالونیل-کوآ توسط فعالیت‌های نسبی استیل-کوآ کربوکسیلاز (ACC) و مالونیل-کوآ دکربوکسیلاز (MDC) تنظیم می‌گردد (شکل ۱۱-۲۱).

cAMP یک افکتور آلوستریک مهم است که طی گرسنگی به میزان زیادی در کبد افزایش می‌یابد. این افکتور در اشکال ۹-۲۱ و ۱۰-۲۱ نشان داده نشده است، زیرا قسمتی از مکانیسم پیام‌رسانی مسئول فسفریلاسیون آنزیم‌هایی است که در معرض تغییر کووالان قرار دارند. AMP افکتور آلوستریک مهم دیگری است که در اشکال ۹-۲۱ و ۱۰-۲۱ نشان داده نشده است. در هر دو حالت تغذیه‌شده و گرسنگی، غلظت این افکتور در مقادیر بسیار کم حفظ می‌شود. غلظت بالای ATP که معمولاً در سلول‌ها وجود دارد، براساس قانون اثر جرم، با کشاندن واکنش آدنیلات کیناز به سمت راست، میزان AMP را پایین نگه می‌دارد: $ATP + AMP \leftrightarrow 2ADP$. هرچند، حالتی نظیر هیپوکسی، تقاضای زیاد برای انرژی یا انقباض عضلانی طی فعالیت که منجر به کاهش انرژی در سلول می‌شوند، با کاهش میزان ATP، واکنش آدنیلات کیناز را به سمت چپ می‌کشانند. افزایش حاصل در میزان AMP با فعال‌سازی گلیکوژن فسفریلاز و ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز و مهار فروکتوز ۱،۶-بیس فسفاتاز از طریق مکانیسم‌های آلوستریک (ص ۵۶۲)، منجر به افزایش گلیکوژنولیز و گلیکولیز می‌شود که با یکدیگر میزان تولید ATP را افزایش می‌دهند. افزایش در AMP همچنین پروتئین کیناز فعال‌شونده توسط AMP^۱ (AMPK) را فعال می‌کند که باز یافت مقادیر طبیعی ATP را از طریق فسفریلاسیون تعدادی از آنزیم‌های تنظیمی تسریع می‌کند.



شکل ۱۱-۲۱ فعالیت نسبی استیل-کوآ کربوکسیلاز و مالونیل-کوآ کربوکسیلاز، میزان مالونیل-کوآ را تعیین می‌کند.

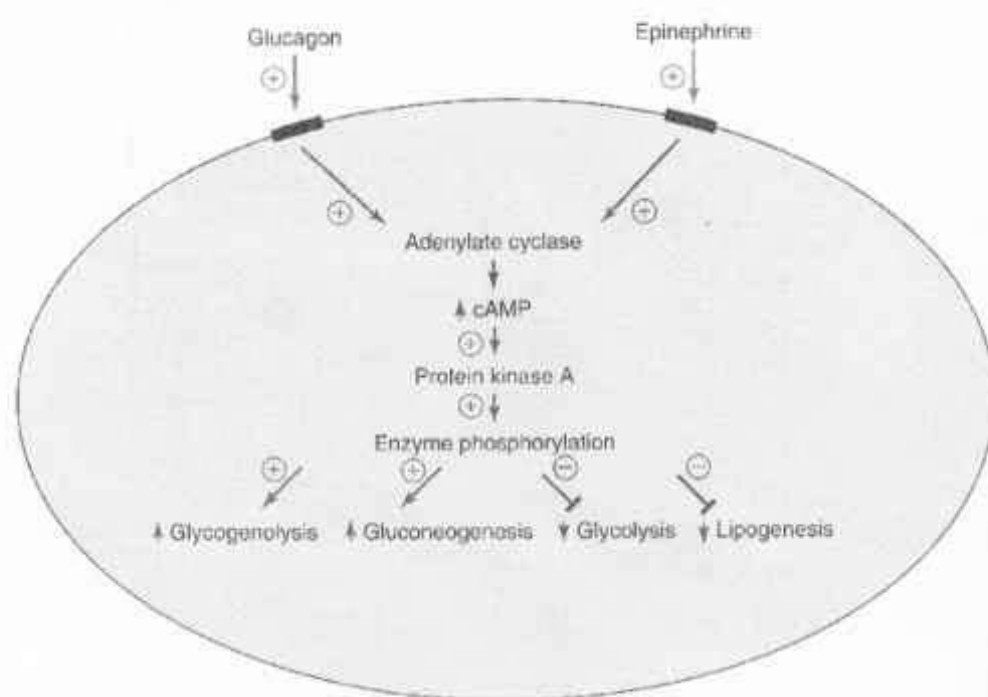
1. AMP-activated protein kinase



شکل ۲۱-۱۲ تنظیم فعالیت آنزیم‌های کلیدی به طریق تغییر کووالان. سمبل‌های \square و $\odot-P$ به ترتیب حالت غیرفسفریله و فسفریله آنزیم را نشان می‌دهند.

تغییر کووالان، آنزیم‌های کلیدی را تنظیم می‌کند

فعالیت بسیاری از آنزیم‌ها به طریق تغییر کووالان، به خصوص با فسفریلاسیون ریشه‌های سرین و ترئونین، تغییر داده می‌شود (شکل ۱۲-۲۱ و ص ۵۶۱). برخی نکات مهم مربوط به تنظیم توسط این نوع کنترل عبارتند از: (۱) برخی آنزیم‌ها توسط پروتئین کینازهایی بر روی یک یا چند ریشه سرین یا ترئونین فسفریله می‌شوند که خود در معرض تنظیم قرار دارند؛ (۲) دفسفریلاسیون آنزیم‌ها توسط فسفوپروتئین فسفاتازهایی انجام می‌شود که خود تحت تنظیم قرار دارند؛ (۳) وضعیت فسفریلاسیون بر روی فعالیت کاتالیتیکی آنزیم‌ها تأثیر دارد؛ (۴) برخی از آنزیم‌ها در حالت دفسفریله و بقیه در حالت فسفریله فعال هستند؛ (۵) cAMP از طریق فعال‌سازی پروتئین کیناز A (پروتئین کیناز وابسته به cAMP) پیام فسفریلاسیون آنزیم‌های متعددی را صادر می‌کند (شکل ۱۳-۲۱)؛ (۶) گلوکاگون و آگونیست‌های α -آدرنرژیک^۱ (ایپینفرین) از طریق افزایش cAMP سبب فعال‌سازی پروتئین کیناز A می‌شوند (شکل ۱۳-۲۱)؛ (۷) AMP نیز از طریق فعال‌سازی AMPK، پیام فسفریلاسیون بسیاری از آنزیم‌ها را صادر می‌کند (شکل ۱۴-۲۱). (۸) استرس (کار زیادی) بر روی یک سلول که سبب تخلیه انرژی می‌شود، غلظت AMP را افزایش داده و AMPK را فعال می‌کند (شکل ۱۴-۲۱)؛ (۹) انسولین (ص ۸۳۵) از طریق فعال‌سازی فسفوپروتئین فسفاتازها با عمل پروتئین کیناز A و AMPK مخالفت می‌کند؛ (۱۰) در حالت تغذیه‌شده، به دلیل نسبت بالای انسولین به گلوکاگون و مقادیر پایین cAMP و AMP، آنزیم‌های متابولیک دفسفریله می‌باشند؛ (۱۱) در حالت گرسنگی به دلیل نسبت پایین انسولین به گلوکاگون و افزایش میزان cAMP، آنزیم‌های متابولیکی در حالت فسفریله می‌باشند (شکل ۱۳-۲۱).

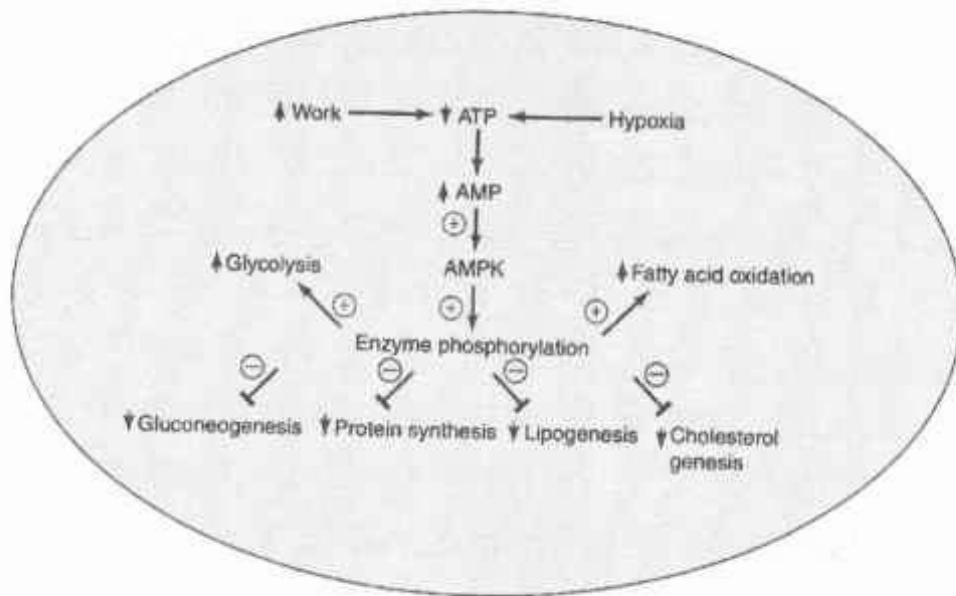


شکل ۲۱-۱۳ در کبد، گلوکاگون و ایپینفرین گلیکو-ژنولیز و گلوکونئوژنز را تحریک و گلیکولیز و لیپوژنز را مهار می‌کنند.

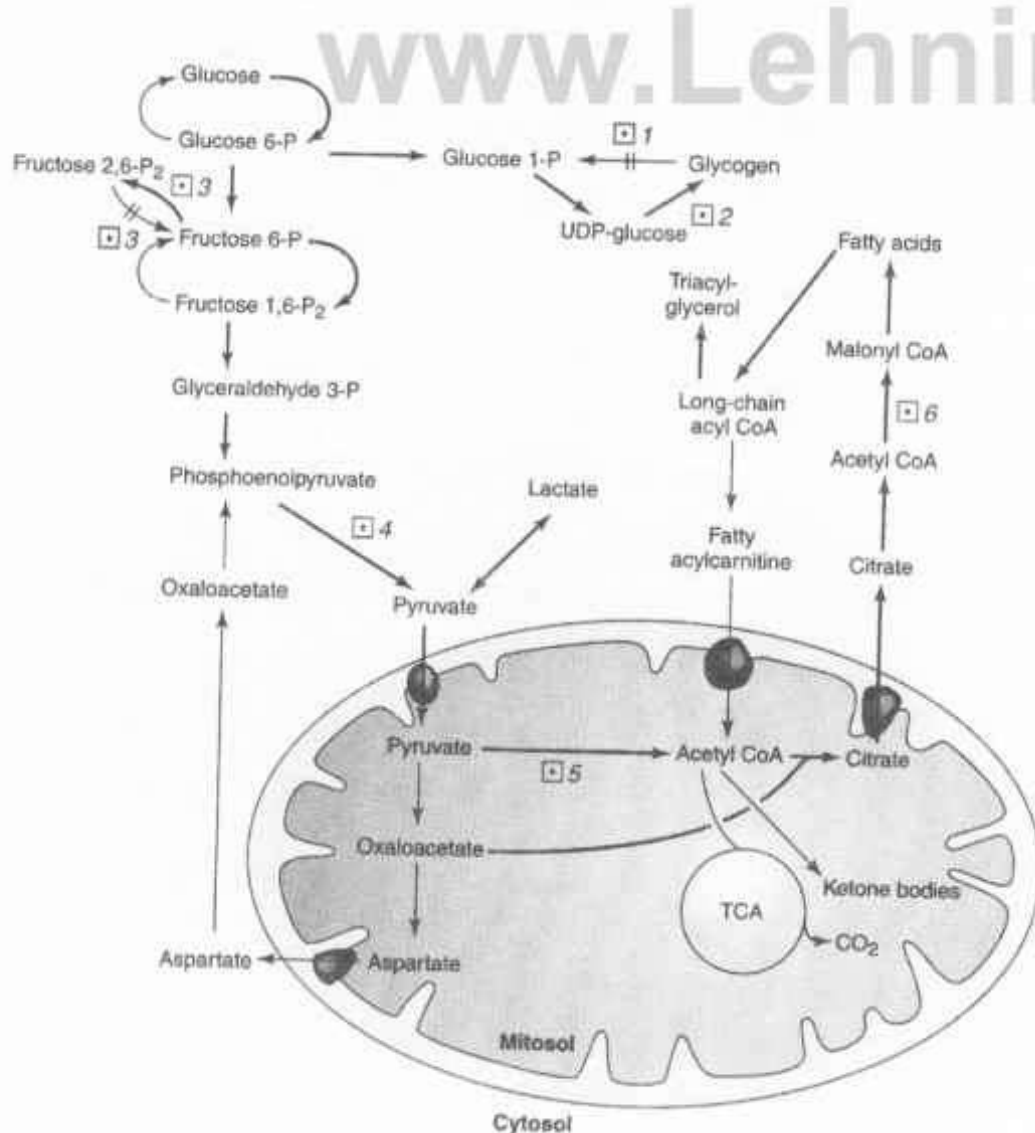
۱. آگونیست‌های آدرنرژیک صحیح است. صفحه ۸۶۹ را ببینید. مترجم

را ببینید؛ و (۱۲) در حالات کمبود انرژی به دلیل افزایش میزان AMP، آنزیم‌های متابولیکی فسفریله می‌باشند (شکل ۱۴-۲۱ را ببینید).

آنزیم‌های کبدی که در معرض تغییر کووالان قرار دارند، همگی در حیوانات خوب-تغذیه‌شده به‌طور نسبی دفسفریله می‌باشند (شکل ۱۵-۲۱). در خون انسولین بالا ولی



شکل ۱۴-۲۱ فعال‌سازی AMPK سبب خاموش‌سازی فرایندهای نیازمند ATP و تحریک فرایندهای تولیدکننده ATP می‌شود.



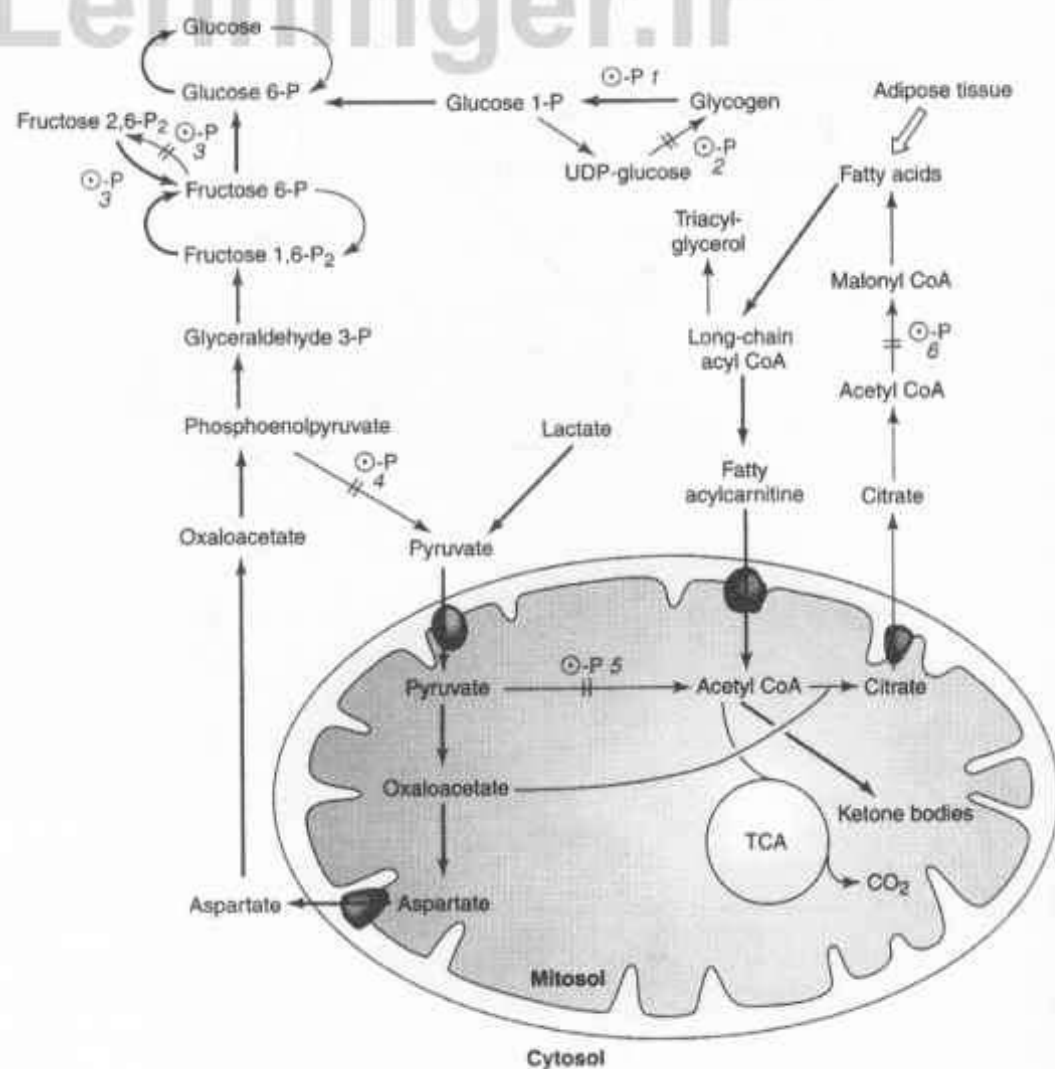
شکل ۱۵-۲۱ کنترل متابولیسم کبدی به طریق تغییر کووالان در حالت خوب-تغذیه‌شده. حالت دفسفریله با [۱] نشان داده شده است. آنزیم‌هایی که در معرض تغییر کووالان قرار دارند عبارتند از: گلیکوزن فسفریلاز، (۲) گلیکوزن سنتاز، (۳) ۶-فسفوفروکتو-۲-کیناز/فروکتوز ۶،۲-بیس فسفاتاز (آنزیم دوکاره)، (۴) پیرووات کیناز، و (۵) استیل-کوآ کربوکسیلاز.

گلوکاگون پایین می‌باشد که منجر به کاهش میزان cAMP در کبد می‌شود. در نتیجه، کاهش فعالیت پروتئین کیناز A و افزایش فعالیت فسفوپروتئین فسفاتاز منجر به القاء وضعیت دفسفریله آنزیم‌هایی (گلیکوژن ستاز، گلیکوژن فسفریلاز، فسفریلاز کیناز، ۶-فسفوفروکتو-۲-کیناز / فروکتوز ۲، ۶-بیس فسفاتاز، پیرووات کیناز و استیل-کوآ کربوکسیلاز) می‌شود که تحت تنظیم تغییر کووالان در کبد قرار دارند.

با وجود اینکه کمپلکس پیرووات دهیدروژناز توسط پروتئین کیناز A تنظیم نمی‌شود، وضعیت فسفریلاسیون آن موازی با آنزیم‌های مشخص شده در شکل ۱۵-۲۱ تغییر می‌کند، زیرا فعالیت پیرووات دهیدروژناز کیناز در حالت خوب-تغذیه شده پایین می‌باشد. گلیکوژن ستاز، ۶-فسفوفروکتو-۲-کیناز، پیرووات کیناز، پیرووات دهیدروژناز و استیل-کوآ کربوکسیلاز در حالت دفسفریله فعال هستند، در حالی که گلیکوژن فسفریلاز، فسفریلاز کیناز (در شکل ۱۵-۲۱ مشخص نشده است) و فروکتوز ۲، ۶-بیس فسفاتاز همگی غیرفعال هستند. به واسطه حالت دفسفریله این آنزیم‌ها، در کبد حیوانی که به خوبی تغذیه شده است، گلیکوژنز، گلیکولیز و لیپوز بسیار مساعد بوده، در حالی که مسیرهای مخالف (گلیکونولیز، گلوکونولیز و کتوز) مهار شده می‌باشند.

همان‌طور که در شکل ۱۶-۲۱ نشان داده شده است، آنزیم‌های کبدی که در معرض

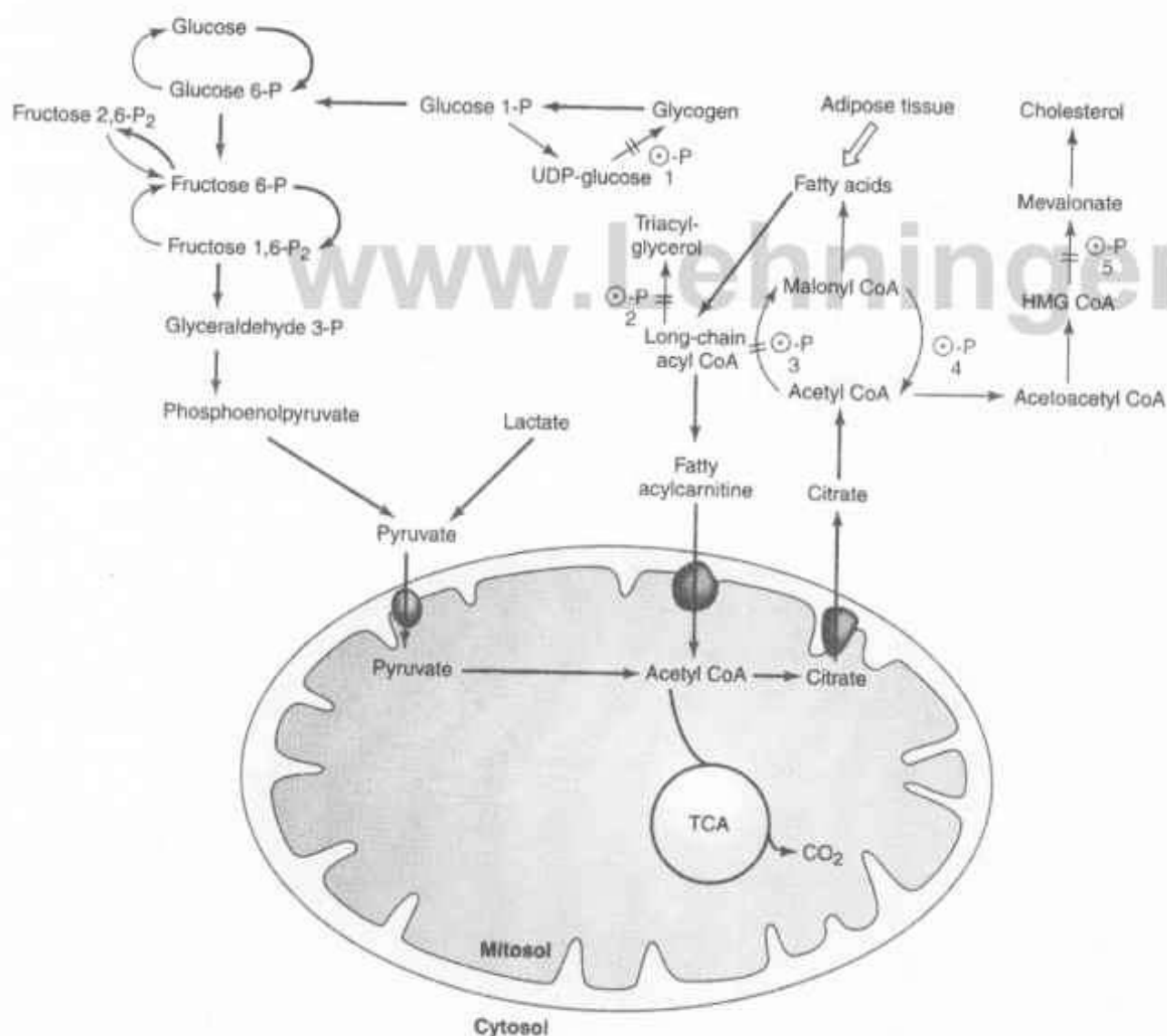
www.Lehninger.ir



شکل ۱۶-۲۱ کنترل متابولیسم کبدی به طریق تغییر کووالان در حالت ناشتا. حالت فسفریله با P- نشان داده شده است. اعداد اشاره به آنزیم‌های موجود در شکل ۱۵-۲۱ دارند.

تغییر کووالان قرار دارند، همگی در حیوان ناشتا به طور نسبی فسفریله هستند. میزان انسولین خون پایین ولی میزان گلوکاگون بالا است که نتیجه آن افزایش cAMP در کبد می باشد. این افزایش منجر به فعال سازی پروتئین کیناز A و غیرفعال سازی فسفوپروتئین فسفاتاز می شود. اثر خالص، شدت بالاتر فسفریلاسیون آنزیم های تنظیمی نسبت به حالت خوب- تغذیه شده می باشد. در نتیجه فسفریلاسیون، سه آنزیم (گلیکوزن فسفریلاز، فسفریلاز کیناز و فروکتوز ۶،۲-بیس فسفاتاز) فعال می شوند. تمامی آنزیم های دیگری که در معرض تغییر کووالان قرار دارند، غیرفعال می گردند. در نتیجه، گلیکونولیز، گلوکونئوز و کتوز غلب شده و گلیکونئز، گلیکولیز و لیپونئز خاموش می شوند.

همانطور که در اشکال ۱۴-۲۱ و ۱۷-۲۱ خلاصه شده است، آنزیم های متابولیکی به واسطه فسفریلاسیون از طریق پروتئین کیناز فعال شونده توسط AMP (AMPK) نیز



شکل ۱۷-۲۱ کنترل متابولیسم کبدی توسط فسفریلاسیون به واسطه AMPK در هنگام محرومیت از انرژی. حالت فسفریله با $\text{P}-\text{O}$ نشان داده شده است. آنزیم هایی که توسط AMPK فسفریله می شوند عبارتند از: (۱) گلیکوزن سنتاز، (۲) گلیسرول ۳-فسفات آسیل ترانسفراز، (۳) استیل-کوآ کربوکسیلاز، (۴) مالونیل-کوآ کربوکسیلاز، و (۵) هیدروکسی ۳-متیل گلوئاریل-کوآ (HMG-CoA) ردوکتاز.

تنظیم می‌شوند. AMPK با افزایش غلظت AMP فعال می‌شود که خود تحت تنظیم وضعیت انرژی سلول قرار دارد. تحت شرایط درخواست بالای انرژی که ATP را کاهش و بنابراین AMP را افزایش می‌دهند، AMPK مسیرهای متابولیکی را خاموش می‌کند که ATP را مصرف نموده و مسیرهای کاتابولیکی را فعال می‌سازد که تولیدکننده ATP هستند. همان‌طور که در شکل ۱۷-۲۱ نشان داده شده است، AMPK سنتز اسیدهای چرب را با فسفریلاسیون استیل-کوآ کربوکسیلاز، سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول را با فسفریلاسیون گلیسرول-۳-فسفات آسیل ترانسفراز، سنتز کلاسترول را با فسفریلاسیون ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلوئاریل-کوآ ردوکتاز، و سنتز گلیکوژن را با فسفریلاسیون گلیکوژن سنتاز مهار می‌کند. AMPK همچنین سنتز پروتئین را با فسفریلاسیون اجزاء مسیر mTOR (هدف راپامایسین پستانداران^۱) مهار می‌کند (نشان داده نشده است) که خود فعال‌کننده ترجمه mRNA است. راهکار به حداقل رساندن مصرف ATP توسط تمامی مسیرهایی است فعالیت آنها برای بقاء سلول ضروری نیست. در همین زمان، AMPK تولید ATP توسط اکسیداسیون اسیدهای چرب را به واسطه کاهش غلظت مالونیل-کوآ افزایش می‌دهد که خود یک مهارکننده آلوستریکی قوی کارنی تین پالمیتیل ترانسفراز ۱ می‌باشد (ص ۹۳۳). این اثر تنظیمی از طریق غیرفعال‌سازی استیل-کوآ کربوکسیلاز و فعال‌سازی مالونیل-کوآ دکربوکسیلاز توسط AMPK به انجام می‌رسد.

بافت چربی تقریباً به شدت کبد به چرخه گرسنگی-تغذیه پاسخ می‌دهد. در حالت خوب-تغذیه‌شده، پیرووات کیناز، کمپلکس پیرووات دهیدروژناز، استیل-کوآ کربوکسیلاز و لیپاز حساس به هورمون (در کبد وجود ندارد) در بافت چربی دفسفریله می‌شوند. در این حالت، سه آنزیم ابتدایی فعال شده در حالی که لیپاز حساس به هورمون غیرفعال می‌شود. میزان بالای انسولین در گردش خون و غلظت پایین cAMP در بافت چربی، عوامل اصلی تعیین وضعیت فسفریلاسیون این آنزیم‌ها هستند که لیپوژنز را در حالت خوب-تغذیه-شده مساعدت می‌کند. در هنگام ناشتایی، کاهش میزان انسولین و افزایش اپی نفرین، به واسطه فسفریلاسیون این آنزیم‌ها، منجر به خاموش‌سازی لیپوژنز و فعال‌سازی لیپولیز می‌شود. به این طریق، بافت چربی از یک بافت ذخیره‌کننده چربی به یک منبع اسیدهای چرب برای اکسیداسیون در سایر بافت‌ها و گلیسرول برای گلوکونئوژنز در کبد تبدیل می‌شود. تغییر کووالان آنزیم‌ها در عضله اسکلتی نیز در چرخه گرسنگی-تغذیه مهم می‌باشد. گلیکوژن سنتاز، گلیکوژن فسفریلاز، کمپلکس پیرووات دهیدروژناز، استیل-کوآ کربوکسیلاز و مالونیل-کوآ دکربوکسیلاز در حالت تغذیه‌شده، دفسفریله می‌شوند. این تغییر همراه با اثر تحریکی انسولین بر روی برداشت گلوکز از طریق انتقال‌دهنده گلوکز ۴ (GLUT4)، منجر به افزایش برداشت گلوکز، سنتز گلیکوژن و اکسیداسیون کامل توسط عضله اسکلتی می‌شود. افزایش مالونیل-کوآ که نتیجه ترکیبی از استیل-کوآ کربوکسیلاز فعال و

1. Mammalian target of rapamycin

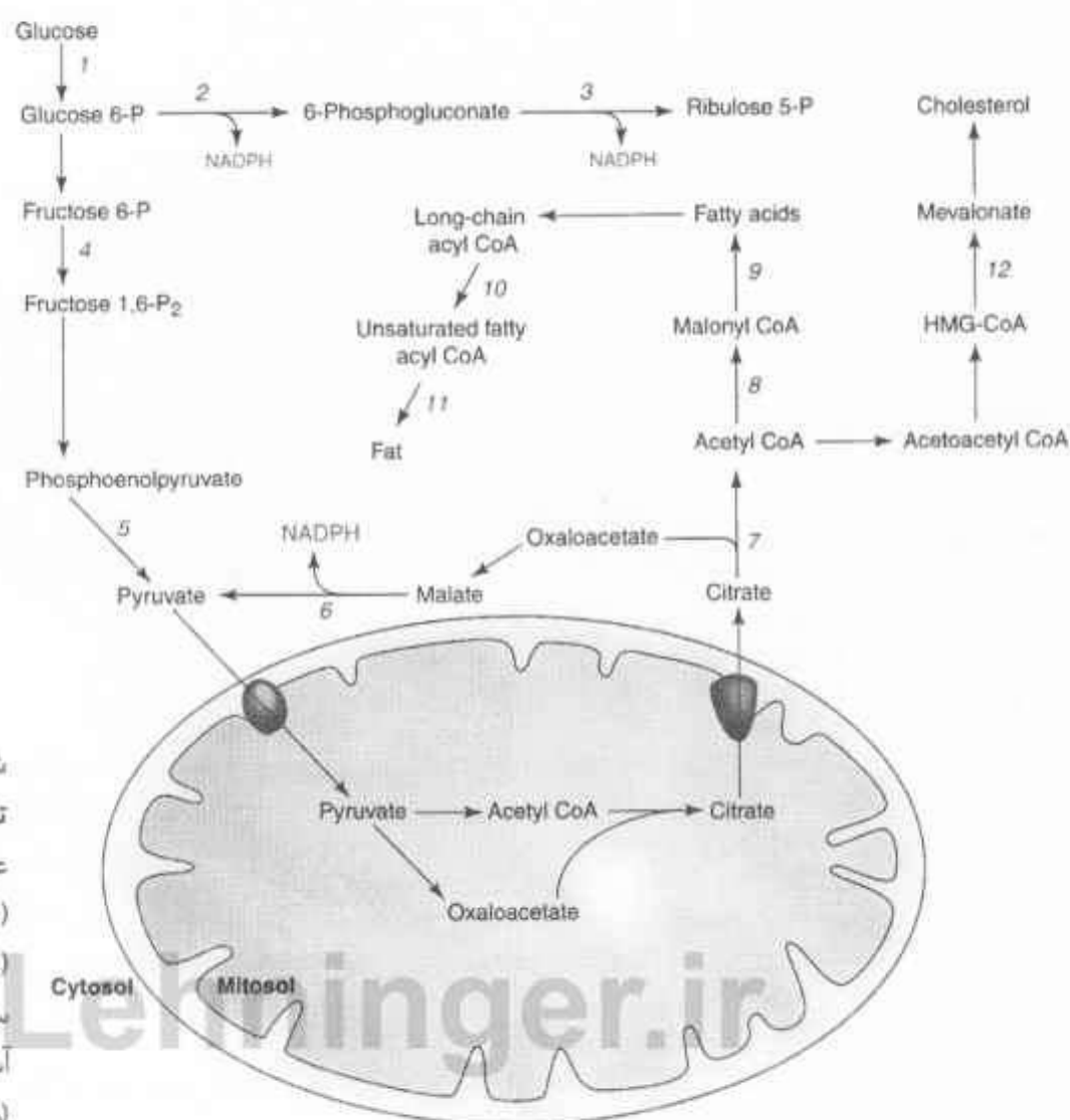
مالونیل-کوآ دکربوکسیلاز غیرفعال می‌باشد، اکسیداسیون اسیدهای چرب را در سطح کارنی‌تین پالمیتیل ترانسفراز ۱ محدود می‌کند. در هنگام ناشتایی، حفظ گلوکز، لاکتات، آلانین و پرووات برای بقاء حیاتی است. بافت‌هایی از بدن که قابلیت استفاده از سوخت‌های دیگر را دارند، به‌طور ثابت استفاده از گلوکز و ترکیبات سه‌کربنه‌ای را قطع می‌کنند که قابلیت استفاده در سنتز گلوکز را دارند. افزایش دسترسی به اسیدهای چرب و فعالیت آنزیمی برای اکسیداسیون، سبب صرفه‌جویی مصرف گلوکز در حالت گرسنگی می‌شود. این تغییر ناشی از کاهش میزان مالونیل-کوآ و بنابراین کاهش اثر مهار بر روی کارنی‌تین پالمیتیل ترانسفراز ۱ می‌باشد که به واسطه غیرفعال‌سازی استیل-کوآ کربوکسیلاز و فعال‌سازی مالونیل-کوآ دکربوکسیلاز با فسفریلاسیون، القاء می‌گردد. تنظیم مصرف گلوکز توسط کاتابولیسم اسیدهای چرب را چرخه گلوکز-اسید چرب گویند. غیرفعال‌سازی کمپلکس پرووات دهیدروژناز در عضله اسکلتی به واسطه فسفریلاسیون، کلید حفظ گلوکز و ترکیبات سه‌کربنه برای گلوکونئوز کبدی در هنگام ناشتایی است. این غیرفعال‌سازی به واسطه پرووات دهیدروژناز کیناز (ص ۷۴۵) انجام می‌شود که بیان آن افزایش می‌یابد و فعالیت آن توسط افکتورهای آلوستریک استیل-کوآ کربوکسیلاز و NADH حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب تحریک می‌گردد.

فعالیت اثرات عمیقی بر روی مسیرهای متابولیکی عضله اسکلتی دارد. تقاضای انرژی برای انقباض عضلانی، سبب افزایش میزان AMP و فعال‌سازی AMPK می‌شود. AMPK انتقال وزیکول‌های حاوی GLUT4 به غشاء پلاسمایی را برای برداشت و کاتابولیسم بیشتر گلوکز جهت تولید ATP افزایش می‌دهد. به علاوه، فسفریلاسیون توسط AMPK سبب کاهش مالونیل-کوآ از طریق غیرفعال‌سازی استیل-کوآ کربوکسیلاز و فعال‌سازی مالونیل-کوآ دکربوکسیلاز می‌شود (اشکال ۱۴-۲۱ و ۱۷-۲۱ را ببینید). میزان کمتر مالونیل-کوآ همراه با افزایش فعالیت کارنی‌تین پالمیتیل ترانسفراز ۱ و اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌باشد که به تأمین ATP مورد نیاز انقباض عضلانی کمک می‌کند.

تغییر کووالان، همانند افکتورهای آلوستریک و منبع سوپسترا، یک مکانیسم تنظیمی کوتاه-مدت می‌باشد که در مقیاس دقیقه-به-دقیقه کار می‌کند. در یک مقیاس زمانی طولانی‌تر، فعالیت آنزیمی تحت کنترل میزان بیان، در اکثر مواقع سرعت رونویسی ژن، قرار دارد.

تغییر در میزان آنزیم‌های کلیدی، سازگاری بلند-مدت را سبب می‌شود
در حالی که افکتورهای آلوستریک و تغییر کووالان بر روی K_m و V_{max} یک آنزیم تأثیر دارند، فعالیت آنزیم همچنین تحت کنترل سرعت سنتز یا تجزیه آن، و از اینرو کمیت آنزیم در یک سلول، قرار دارد. برای مثال در کبد فردی که در حالت خوب-تغذیه شده یا با تغذیه مازاد^۱ نگه داشته شده است، افزایش میزان آنزیم‌هایی دیده می‌شود که در سنتز

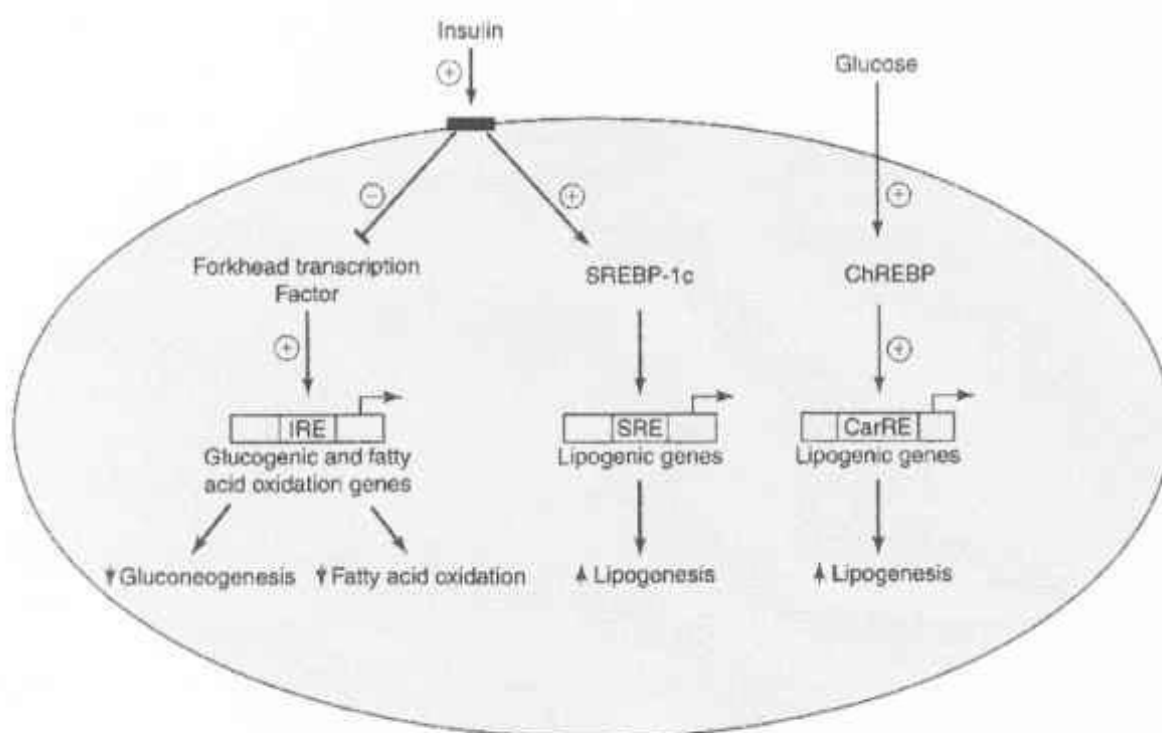
1. Overfed



شکل ۱۸-۲۱ آنزیم‌های کبدی که در حالت خوب-
تغذیه شده القاء می‌شوند. آنزیم‌های قابل القاء شماره‌گذاری شده
عبارتند از: (۱) گلوکوکیناز، (۲) گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز،
(۳) ۶- فسفوگلوکونات دهیدروژناز، (۴) ۶- فسفوفروکتو ۱- کیناز،
(۵) پیرووات کیناز، (۶) آنزیم مالیک، (۷) آنزیم تجزیه‌کننده
سیترات، (۸) استیل- کوآ گریو کسیداز، (۱۱) گلیسرول ۳- فسفات
آسیل ترانسفراز، و (۱۲) ۳- هیدروکسی ۳- متیل گلو تاریل- کوآ
(HMG-CoA) ردوکتاز.

تری آسپل گلیسرول نقش دارند (شکل ۱۸-۲۱). بسیاری از آنزیم‌ها به واسطه افزایش نسبت انسولین به گلوکاگون و همچنین افزایش گلوکز خون القاء می‌شوند. اینها شامل گلوکوکیناز، ۶-فسفو-۱-فروکتوکیناز و پیرووات کیناز برای افزایش سرعت گلیکولیز، گلوکز ۶-فسفات هیدروژناز، ۶-فسفوگلوکونات دهیدروژناز و آنزیم مالیک برای افزایش میزان تولید NADPH مورد نیاز برای سنتز اسیدهای چرب و کلسترول؛ آنزیم تجزیه‌کننده سیتрат، استیل-کوآ کربوکسیلاز، اسید چرب سنتاز و Δ^9 -دسچوراز برای سنتز اسیدهای چرب؛ ۳-هیدروکسی ۳-متیل گلووتاریل-کوآ ردوکتاز برای سنتز کلسترول؛ و گلیسرول ۳-فسفات آسپل ترانسفراز برای سنتز تری آسپل گلیسرول و فسفولیپید می‌باشند. در همین زمان، میزان فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز، پیرووات دهیدروژناز کیناز، پیرووات کربوکسیلاز، فروکتوز ۱،۶-بیس فسفاتاز، گلوکز ۶-فسفاتاز و برخی آمینوترانسفرازها کاهش می‌یابد.

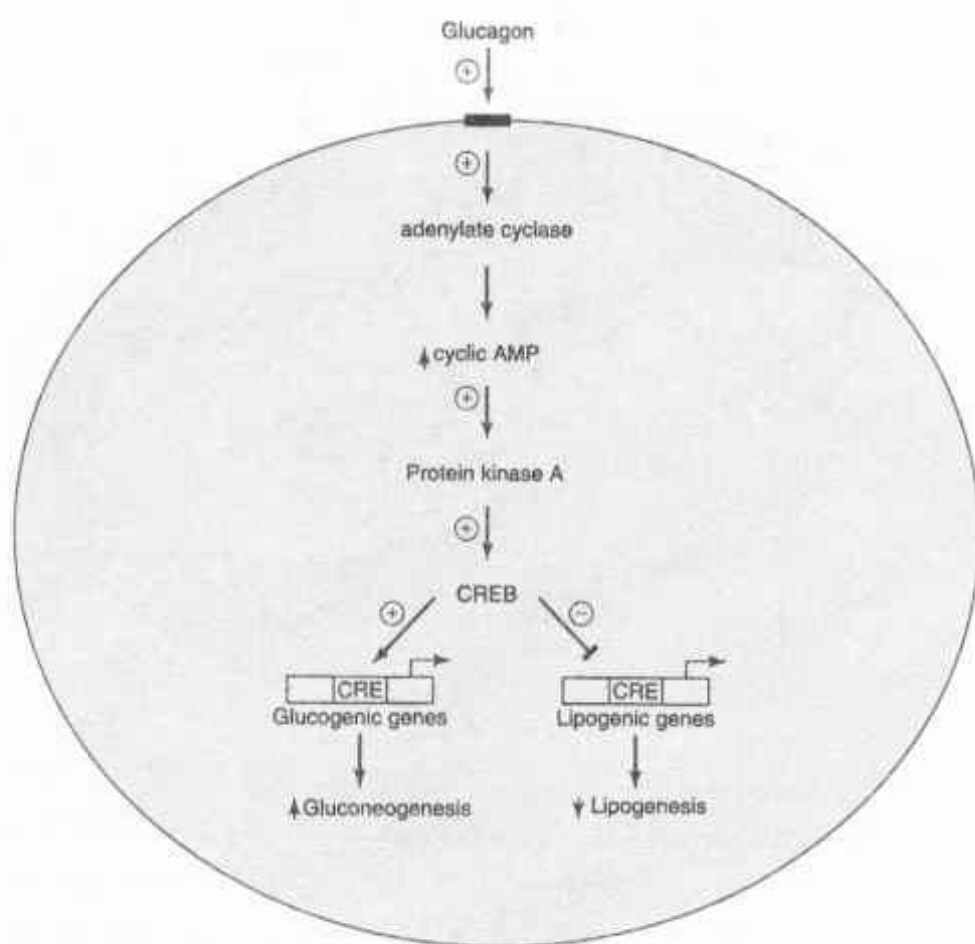
در حالت ناشتایی، میزان آنزیم های لیپوژنیک کاهش قابل توجهی را پیدا می کنند، در حالی که آنهایی که در گلوکونئوز (گلوکز ۶- فسفاتاز، فروکتوز ۱،۶- بیس فسفاتاز، فسفوانول- پیرووات کربوکسی کیناز، پیرووات کربوکسیلاز و آمینوترانسفرازهای مختلف) نقش دارند، به میزان قابل توجهی الفاء می گردند (شکل ۱۹-۲۱). گرسنگی همچنین پیرووات دهیدروژناز



شکل ۲۰-۲۱ تنظیم رونویسی ژن در کبد توسط انسولین و گلوکز. انسولین فاکتور رونویسی سرچنگالی را در یک مسیر پیام‌رسانی غیرفعال می‌سازد که مستلزم گیرنده انسولین، فسفریلاسیون سوپسترای گیرنده انسولین (IRS)، فعال‌سازی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز (PI3K) و فعال‌سازی پروتئین کیناز B است (شکل ۳۳-۱۳ را ببینید). مخفف‌ها: IRE: عنصر پاسخ به انسولین، SRE: عنصر پاسخ به SREBP-1c و CarRE: عنصر پاسخ به کربوهیدرات.

کدکننده آنزیم‌های لیپوژنیک عمل می‌کند. تحت همین شرایط، افزایش گلوکز به‌طور غیرمستقیم میزان تأثیر ChREBP را افزایش می‌دهد که این هم به عنوان یک فاکتور رونویسی برای ژن‌های کدکننده آنزیم‌های لیپوژنیک عمل می‌کند (شکل ۲۰-۲۱). ChREBP در معرض تنظیم به‌واسطه فسفریلاسیون/دفسفریلاسیون قرار دارد که در آن شکل فسفریله غیرفعال بوده و در خارج هسته پنهان می‌شود. فعال‌سازی یک فسفوپروتئین فسفاتاز توسط متابولیتی از گلوکز منجر به دفسفریلاسیون ژن‌های کدکننده آنزیم‌های لیپوژنیک می‌شود. گلوکاگون برخلاف انسولین و گلوکز عمل کرده و با فعال‌سازی پروتئین کیناز A از طریق افزایش cAMP منجر به فسفریلاسیون ChREBP و غیرفعال‌سازی آن می‌شود. پروتئین کیناز A همچنین پروتئین اتصال به عنصر پاسخ به cAMP^۱ را فسفریله می‌کند که به عنوان یک فاکتور رونویسی مانع رونویسی ژن‌های کدکننده آنزیم‌های لیپوژنیک می‌شود (شکل ۲۱-۲۱). شکل دوم SREBP که به صورت SREBP-2 نمایش داده می‌شود، سنتز کلسترول را تنظیم می‌کند (ص ۹۷۹). وقتی میزان کلسترول کاهش می‌یابد، SREBP که به شبکه آندوپلاسمی لنگر انداخته است، به دستگاه گلژی رفته و در آنجا توسط یک پروتئاز تجزیه می‌شود؛ نتیجه این تجزیه، آزادسازی قطعه انتهایی آمینو (SREBP-2) می‌باشد که به عنوان یک فعال‌کننده رونویسی ژن‌های کدکننده ۳-هیدروکسی ۳-متیل گلووتاریل-کوآ سنتاز سیتوزولی، ۳-هیدروکسی ۳-متیل گلووتاریل-کوآ ردوکتاز و گیرنده LDL عمل می‌کند.

1. cAMP-response-element (CRE)-binding (CREB) protein



شکل ۲۱-۲۱ تنظیم رونویسی ژن در کبد توسط گلوکاگون. گلوکاگون پروتئین کیناز A را توسط مسیر نشان داده شده در شکل ۲۱-۱۳ فعال می‌کند. مخفف‌ها: CRE، عنصر پاسخ به CREB.

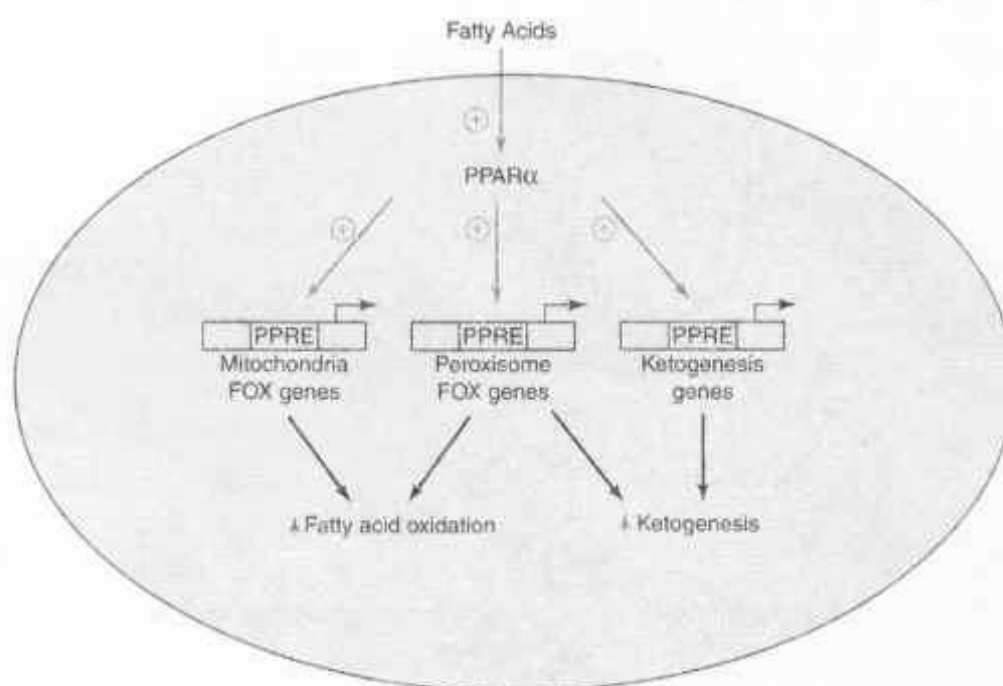
گلوکاگون رونویسی ژن‌های کدکننده آنزیم‌های گلوکونئوزنیک را از طریق فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز، پروتئین کیناز A و فاکتور رونویسی CREB افزایش می‌دهد (شکل ۲۱-۲۱). انسولین با عمل گلوکاگون مخالفت می‌کند. مکانیسم‌های متعددی نقش دارند، ولی یکی از مهمترین آنها مستلزم مهار فعالیت فاکتورهای رونویسی سرچنگالی^۱ است که برای رونویسی ژن‌های کدکننده عناصر پاسخ به انسولین^۲ (IRE) و آنزیم‌های گلوکونئوزنیک لازم هستند (شکل ۲۱-۲۰ را ببینید). کمبود انرژی منجر به مهار سنتز چربی، کلسترول و گلوکز توسط سلول‌های کبدی می‌شود. فعال‌سازی AMPK توسط AMP هم رونویسی SREB را کاهش داده و هم فعالیت آن در رونویسی و بنابراین سنتز چربی و کلسترول را مهار می‌کند (شکل ۲۱-۲۰). فعال‌سازی AMPK همچنین مانع فعالیت رونویسی فاکتور هسته‌ای کبدی α ^۳ (HNF4 α) می‌شود که برای رونویسی ژن‌های کدکننده آنزیم‌های گلوکونئوزنیک لازم است. گیرنده فعال‌شونده توسط عامل تکثیر پراکسی‌زوم α ^۴ (PPAR α) عضوی از یک خانواده گیرنده‌های هسته‌ای است که به عنوان گیرنده برای اسیدهای چرب عمل کرده و در بافت‌هایی که ظرفیت بالایی برای اکسیداسیون اسیدهای چرب دارند (کبد، کلیه و قلب) به میزان زیادی بیان می‌شود. اسیدهای چرب با چند پیوند دوگانه، این گیرنده را فعال نموده تا سبب فعال‌سازی رونویسی ژن‌های درگیر در مصرف اسیدهای چرب گردد (شکل ۲۱-۲۲).

1. Forkhead transcription factors

2. Insulin response element

3. α - Hepatic nuclear factor 4

4. α - Peroxisome proliferator-activated receptor



شکل ۲۱-۲۲ فعال‌سازی PPARα توسط اسیدهای چرب سبب تسريع در رونویسی ژن‌های مربوط به اکسید-اسیون اسید چرب (FOX) و کتوزنر می‌شود. مخفف‌ها: PPRE، عنصر پاسخ به PPAR.

که یک عنصر پاسخ به تکثیر پراکسی زوم^۱ (PPRE) در پروموتور خود دارند؛ این ژن‌ها شامل انواع مربوط به آنزیم‌های سیستم‌های پراکسی زومی، میکروزومی و میتوکندریایی اکسیداسیون اسیدهای چرب (FOX)، ژن‌های مربوط به آپولیپوپروتئین‌ها که برای انتقال تری‌آسیل‌گلیسرول کبدی به صورت VLDL لازم هستند، و آنزیم‌های کتوزنر می‌باشند. در بافت چربی، ایزوفرم PPARγ بیان می‌شود. وقتی این ایزوفرم فعال می‌شود (احتمالاً توسط مشتقات اسید چربی نظیر پروستاگلاندین‌ها)، تمایز پیش‌ساز سلول‌های چربی به سلول‌های چربی را هماهنگ نموده و سبب افزایش توانایی ذخیره‌سازی تری‌آسیل‌گلیسرول می‌گردد. فعالیت هر دوی این ایزوفرم‌ها توسط PPARγ-کمک‌فعالگر-آلفا^۲ (PGC-1α) تشدید می‌شود که خود توسط cAMP القاء و به طریق فسفریلاسیون توسط AMPK فعال می‌گردد. این تغییرات سازگاری بر روی تأثیرگذاری مکانیسم‌های تنظیمی کوتاه-مدت نیز مؤثر هستند. برای مثال، در گرسنگی طولانی-مدت یا دیابت کنترل‌نشده، تغییر غلظت افکتورهای آلوستریک استیل-کوآ کربوکسیلاز، به دلیل تنظیم-کاهشی بیان ژن این آنزیم و عدم وجود آن، اثر کمی خواهند داشت. فردی که گرسنگی مزمن دارد، به دلیل عدم وجود آنزیم‌های کلیدی مورد نیاز برای متابولیسم گلوکز، به شکل مؤثری نمی‌تواند یک بار گلوکز^۳ را به مصرف برساند. این عدم تحمل گلوکز مربوط به گرسنگی است. با این وجود، بار گلوکز سبب راه‌اندازی تطابق‌های مورد نیاز و برقراری مجدد مکانیسم‌های تنظیمی کوتاه-مدت خواهد شد.

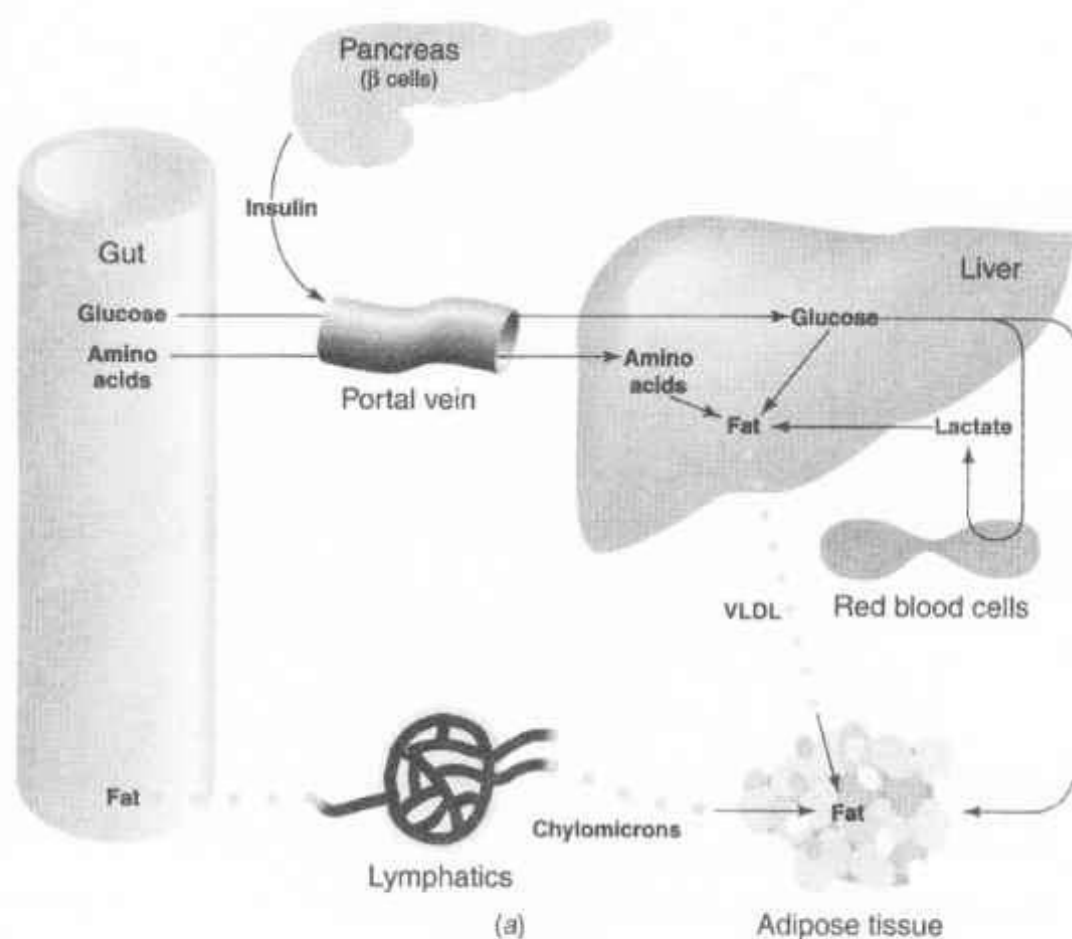
۲۱-۴ • ارتباطات بین بافتی در وضعیت‌های تغذیه‌ای و هورمونی مختلف

بسیاری از تغییراتی که در شرایط تغذیه‌ای و هورمونی مختلف رخ می‌دهند، تغییراتی در چرخه گرسنگی-تغذیه هستند. در شکل ۲۱-۲۳ به برخی از آنها اشاره شده است. موارد

1. Peroxisome proliferation response element

2. γ - PPAR-coactivator 1-alpha

3. Glucose load



شکل ۲۱-۲۳ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در حالات تغذیه‌ای، هورمونی و بیماری مختلف، چاقی.

دیگر واضح می‌باشند، برای مثال رشد سریع یک کودک که طی آن اسیدهای آمینه از کاتابولیسم دور شده و به سمت سنتز پروتئین هدایت می‌شوند. با این وجود برخی تغییراتی که در بعضی شرایط فیزیولوژیکی مهم رخ می‌دهند، نسبتاً جزئی بوده و به خوبی شناخته شده نمی‌باشند. برای مثال، به نظر می‌رسد با افزایش سن حساسیت بافت‌های اصلی بدن به هورمون‌ها کاهش می‌یابد که همراه با کاهش توانایی بافت‌ها در پاسخ طبیعی طی چرخه گرسنگی-تغذیه است. نمی‌دانیم که آیا این موضوع یک عامل مؤثر در فرایند افزایش سن است و یا نتیجه این فرایند می‌باشد.

چاقی

شکل ۲۱-۲۳ ارتباطات متابولیکی غالب را در یک فرد چاق نشان می‌دهد. چربی بدن اساساً از مواد غذایی حاصل می‌شود. تنها مقادیر کمی چربی در کبد ساخته شده و به بافت چربی انتقال داده می‌شود و یا در بافت چربی سنتز می‌گردد. چاقی حاصل خوردن بیش از حد می‌باشد. این حالت به دنبال ماندن طولانی-مدت در حالت خوب-تغذیه شده، به دلیل میزان غذای مصرف شده، حاصل می‌شود. فاز ناشتایی چرخه گرسنگی-تغذیه آنقدر کوتاه است که چربی ذخیره شده بدن در هنگام فاز تغذیه این چرخه، مصرف نمی‌شود (ارتباط بالینی ۱-۲۱). چاقی در کشورهای ثروتمند^۱ جهان به صورت اپیدمی است. غذای فریبنده فراوان و

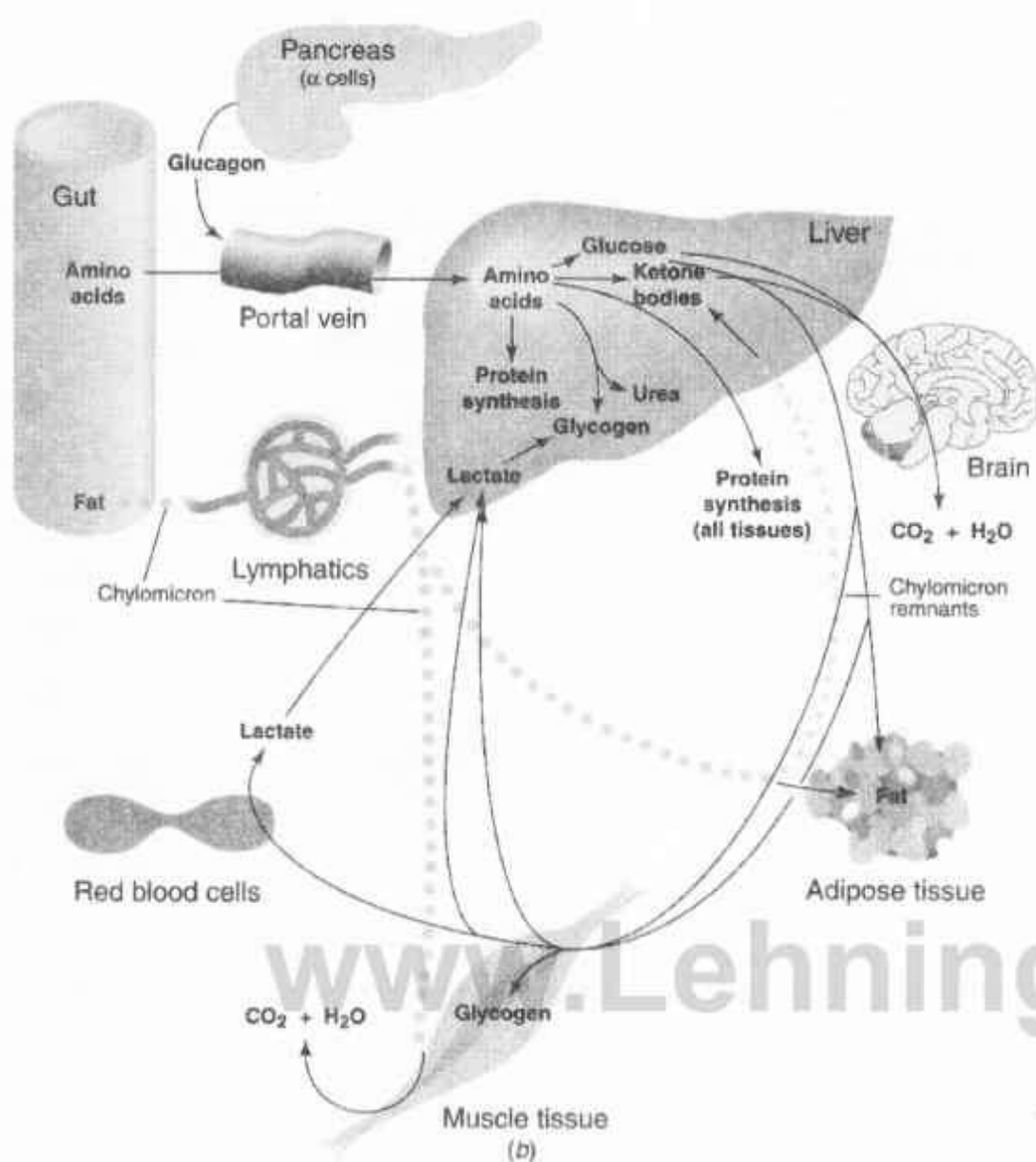
1. Affluent

ارزان است. چاقی نیاز به درمان جدی دارد تا مانع پیشرفت به سندروم متابولیک، دیابت قندی نوع ۲ و بیماری قلبی-عروقی شود. متأسفانه، مداخله مؤثری غیر از رژیم غذایی وجود ندارد. سندروم متابولیک که قویاً همراه با ایجاد آترواسکلروز زودرس است، به مجموعه‌ای از مشکلات پزشکی، شامل چاقی شکمی، افزایش فشار خون، میزان بالای لیپیدهای خون و مقاومت به انسولین، اشاره دارد.

چاقی اغلب سبب مقاومت به انسولین می‌شود. در برخی بیماران، تعداد یا تمایل گیرنده‌های انسولین کاهش می‌یابد، در حالی که در بقیه اتصال به انسولین طبیعی بوده ولی پاسخ بعد از گیرنده انسولین غیرطبیعی است. به‌طور کلی، کمیت چربی بدن متناسب با شدت مقاومت به انسولین است. مقداری از مقاومت ناشی از پپتیدهایی ($TNF\alpha$ و سیستین) می‌باشد که توسط سلول‌های چربی تولید می‌شوند و می‌دانیم با عمل انسولین مخالفت می‌کنند. آدیپوکتین دیگر، یعنی آدیپونکتین، با چاقی کاهش می‌یابد که ممکن است در مقاومت به انسولین نقش داشته باشد. مقادیر پلاسمایی انسولین که اغلب در افراد چاق افزایش زیادی دارد، پیش‌آگهی ایجاد دیابت قندی نوع ۲ است.

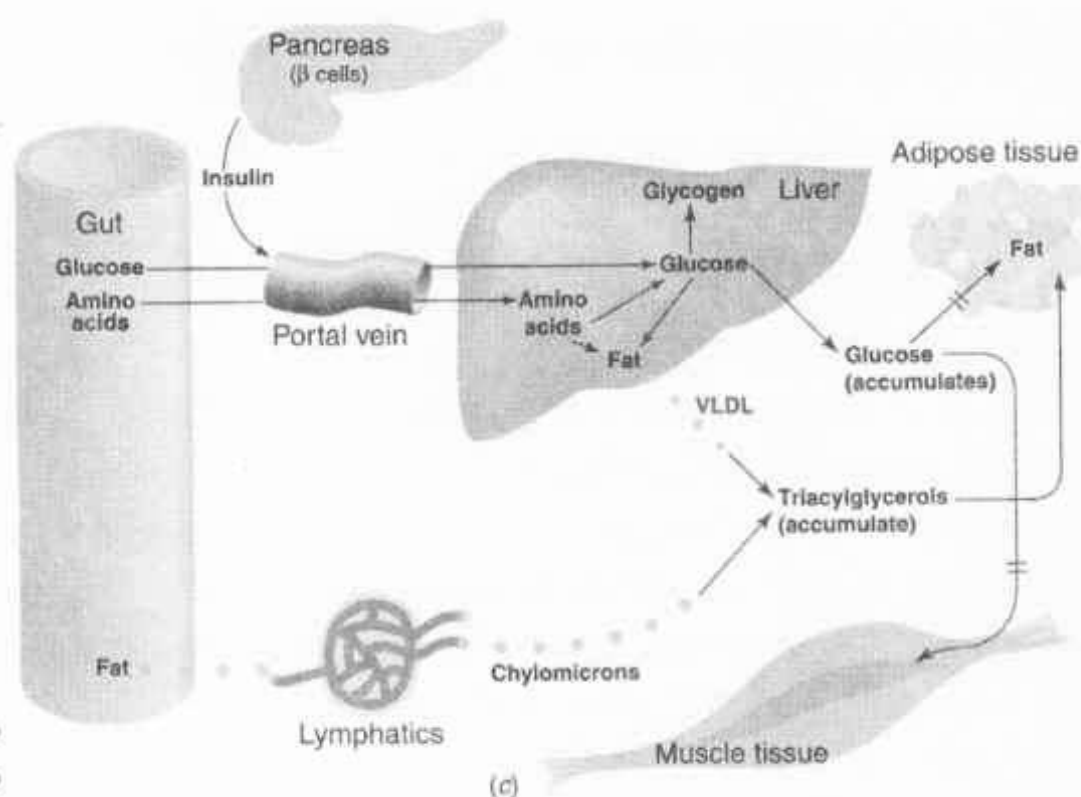
رژیم غذایی

کاهش وزن نیاز به تعادل انرژی منفی دارد که به معنی خوردن کالری کمتر از کالری مصرفی در هر روز می‌باشد. خوردن غذای کمتر با همان ترکیب درشت مغذی‌ها، غیر از طول مدت زمان باقیماندن در وضعیت خوب-تغذیه‌شده، اثر کمی بر روی چرخه گرسنگی-تغذیه دارد. مسئولیت بافت‌ها در حالت تغذیه‌شده یکسان باقی می‌ماند (شکل ۲-۲۱ را ببینید)، به غیر از اینکه گلیکوژن و تری‌آسیل‌گلیسرول کمتری ذخیره خواهد شد و سوییچ عملکرد بافت‌ها در حالت ناشتایی (شکل ۴-۲۱ را ببینید) بعد از غذا، زودتر رخ خواهد داد. راه دیگر کاهش وزن که مدت طولانی توسط بیشتر آژانس‌های سلامتی مورد حمایت قرار داشت، قطع مصرف کالری از طریق کاهش اختصاصی میزان چربی مصرفی می‌باشد. دوباره، وضعیت خوب-تغذیه‌شده به همان شکل باقی خواهد ماند، به غیر از اینکه تری‌آسیل‌گلیسرول ذخیره‌شده کاهش می‌یابد. سوییچ به وضعیت ناشتایی بعد از خوردن غذا، زودتر رخ می‌دهد، مگر اینکه کاهش مصرف چربی با افزایش مصرف کربوهیدرات جبران شده باشد که خود مشکل متداولی برای افراد دارای رژیم غذایی است. راه دیگر کاهش وزن، که برای اولین بار توسط رابرت آتکینز^۱ مورد حمایت قرار گرفت، کاهش اختصاصی میزان کربوهیدرات مصرفی است. رژیم غذایی کربوهیدرات-کنترل‌شده آتکینز و اشکال تغییر یافته آن که اغلب رژیم غذایی بسیار کم-کربوهیدرات کتوژنیک نامیده می‌شوند، اثرات جالبی را بر روی بافت‌ها ایجاد می‌کند. با این رژیم غذایی، مصرف پروتئین بالا، چربی متوسط و کربوهیدرات شدیداً پایین (کمتر از ۵۰ گرم در روز؛ کمتر از ۱۰٪ یک رژیم غذایی با ۲۰۰۰



شکل ۲۴-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در هنگام صرف غذا.

کالری در روز) است. فعالیت‌های متابولیکی بافت‌ها در حالت تغذیه‌شده برای فردی با این نوع رژیم غذایی در شکل ۲۴-۲۱ خلاصه شده است. حالت ناشتایی نسبت به سایر رژیم‌های غذایی تغییر کمی را می‌کند، ولی به واسطه عدم وجود تقریباً کامل کربوهیدرات غذایی لازم است کبد در وضعیت تغذیه‌شده همچنان به حالت گلوکونئوزنیک و کتوزنیک باقی بماند. گلوکز خون افزایش کمی را پیدا می‌کند و در پاسخ به غذا، افزایش کمی در ترشح انسولین رخ می‌دهد. اسیدهای آمینه‌ای که به میزان بیش از میزان مورد نیاز برای سنتز پروتئین وجود دارند، به گلیکوژن کبدی، گلوکز خون و اجسام کتون تبدیل می‌شوند. مقدار زیاد اسیدهای آمینه‌ای که از روده جذب می‌شوند، نیاز به آزادسازی اسیدهای آمینه از بافت‌های محیطی را برای گلوکونئوزن کبدی به حداقل می‌رساند. اسیدهای چربی که در داخل ذرات باقیمانده شیلومیکرون به کبد تحویل داده می‌شوند، اساساً به اجسام کتون تبدیل شده تا ATP مورد نیاز گلوکونئوزن را فراهم کنند. لذا در هر دو حالت تغذیه‌شده و ناشتا، هم گلوکز و هم اجسام کتون تولید می‌شوند. با وجود اینکه همانند دیابت نوع ۱



شکل ۲۵-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در دیابت قندی نوع ۲.

(ص ۱۱۵۵) به نظر می‌رسد افزایش تولید و یا کاهش مصرف اجسام کتون می‌تواند منجر به کتواسیدوز شود، نیاز به یک منبع انرژی به شکل اجسام کتون در بافت‌های محیطی به میزان زیادی تولید اجسام کتون توسط کبد را متعادل می‌سازد. این رژیم غذایی کم-کربوهیدرات در مطالعات بالینی کنترل‌شده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است که نسبتاً کوتاه-مدت (۶ تا ۱۲ ماه) بوده‌اند: در مقایسه با رژیم‌های کم-چربی و کم-کالری، کاهش وزن قدری سریع‌تر بوده است، ولی میزان کاهش وزن، رعایت رژیم و تمایل به افزایش مجدد وزن، مشابه می‌باشد. جالب است که این رژیم غذایی میزان کلسترول و LDL خون را افزایش نمی‌دهد و در مقایسه با رژیم‌های کم-چربی و کم-کالری، مقادیر VLDL و HDL را بهبود می‌بخشد.

دیابت قندی نوع ۲

شکل ۲۵-۲۱ ارتباطات متقابل متابولیکی مشخص یک فرد مبتلا به دیابت قندی نوع ۲ را نشان می‌دهد. این افراد نسبت به انسولین مقاوم هستند و تولید انسولین آنها برای غلبه بر مقاومت انسولینی کافی نیست (ارتباط بالینی ۶-۲۱). اکثر بیماران چاق هستند در حالی که میزان انسولین آنها اغلب بالا می‌باشد، ولی این میزان به اندازه افراد غیر دیابتی نیست که چاقی مشابه دارند. لذا نارسایی سلول β و مقاومت به انسولین از اجزاء این شکل دیابت هستند. با وجود اینکه بدن در دیابت نوع ۲ همچنان تولید انسولین می‌کند، ولی این میزان برای کنترل تولید گلوکز توسط کبد یا تسریع برداشت گلوکز توسط عضله اسکلتی کافی نیست. هیپرگلیسمی به هر دو دلیل ایجاد می‌شود. افزایش طبیعی در فروکتوز ۲، ۶-

دیابت قندی، نوع ۲

دیابت قندی نوع ۲ حدود ۸۰ تا ۹۰٪ موارد تشخیص داده شده دیابت را شامل می شود (ارتباط بالینی ۴-۱۵). این بیماری در افراد چاق میانسال تا سنین بالاتر دیده شده و با هیپرگلیسمی، اغلب همراه با هیپرتری گلیسریدمی، و سایر خصوصیات سندروم متابولیک مشخص می گردد (ارتباط بالینی ۱-۲۱ را ببینید). کتواسیدوز مشخص دیابت نوع ۱ معمولاً دیده نمی شوند، ولی برخی بیماران می توانند دچار حملات موقتی کتواسیدوز شوند. بسیاری از مشکلات مربوط به دیابت نوع ۱، شامل گرفتاری های عصبی، چشمی، کلیوی و بیماری شریان کرونری، در این بیماران نیز به وجود می آیند (ارتباط بالینی ۸-۲۱ را ببینید). افزایش VLDL احتمالاً نتیجه افزایش سنتز کبدی تری آسید گلیسرول می باشد که به واسطه هیپرگلیسمی و هیپرانسولینمی تحریک می شود. در این شکل بیماری، میزان انسولین در حد طبیعی تا بالا می باشد. چاقی اغلب زمینه ساز دیابت نوع ۲ است و یک عامل اصلی در ایجاد این بیماری می باشد. افراد چاق معمولاً هیپرانسولینمیک بوده و مقادیر بالای اسیدهای چرب آزاد را دارند که عمل انسولین را مختل می کند. اطلاعات اخیر افزایش میزان فاکتور نکروز تومور α (TNF α) و ریسستین و کاهش ترشح آدیپونکین توسط سلول های چربی افراد چاق را به عنوان دلیلی برای مقاومت به انسولین مطرح می کنند. هرچه توده بافت چربی بزرگتر باشد، تولید TNF α و ریسستین نیز بیشتر خواهد بود که سبب اختلال در عملکرد گیرنده انسولین می شوند. هرچه میزان پایه انسولین بیشتر باشد، تعداد کمتری گیرنده بر روی غشاء پلاسمایی سلول های هدف وجود خواهد داشت و نقص هایی در داخل سلول های پاسخ دهنده به انسولین در محل هایی بعد از گیرنده، برای مثال، توانایی انسولین برای فراخوانی انتقال دهنده های گلوکز (GLUT4) از محل های داخل سلولی به غشاء پلاسمایی، مشاهده می شود. در نتیجه، میزان انسولین بالا باقی

می ماند، ولی کنترل میزان گلوکز ضعیف است. با وجود اینکه میزان انسولین بالا است، ولی به اندازه موجود در یک فرد چاق ولی غیردیابتی نمی باشد. به عبارت دیگر، یک کمبود نسبی در تأمین انسولین از سلول های β پانکراس وجود دارد. لذا این بیماری نه تنها به دلیل مقاومت به انسولین، بلکه همچنین به واسطه اختلال در عملکرد سلول های β و در نتیجه کمبود نسبی انسولین به وجود می آید. کنترل بیماری در افراد چاق را می توان با رژیم غذایی به تنهایی یا جراحی چاقی برای القاء کاهش وزن انجام داد. در صورتی که بیمار را بتوان برای کاهش وزن تحریک نمود، تعداد گیرنده های انسولین افزایش خواهد یافت و اختلالات بعد از گیرنده بهتر خواهد شد که حساسیت به انسولین و تحمل گلوکز را افزایش خواهند داد. هم اکنون درمان های زیادی برای افزایش حساسیت بافت محیطی به عمل انسولین (تیاژولیدین دیونها)، کاهش گلوکوکورتیکوئید کبدی (متفورمین) یا تحریک ترشح انسولین از سلول های β (سولفونیل اوره ها) وجود دارد، ولی نهایتاً بسیاری از مبتلایان به دیابت نوع ۲ نیاز به تزریق انسولین خارجی جهت کنترل گلوکز خون دارند. جدیدترین کلاس داروها جهت درمان دیابت نوع ۲ براساس اثر اینکرتین، یعنی تحریک رشد سلول β و آزادسازی انسولین توسط هورمون گوارشی (به آن پپتید گلوکاگون - مانند ۱ یا GLP-1 نیز گفته می شود) می باشد. GLP-1 و آنالوگ های آن تنها سبب تشدید آزادسازی انسولین به واسطه گلوکز می شوند که خطر هیپوگلیسمی را کاهش می دهند. به دلیل تخریب توسط دی پپتیدیل پپتیداز - ۴ (DPP-4)، GLP-1 نیمه - عمر پلاسمایی کوتاهی دارد. آنالوگ های GLP-1 مقاوم به تخریب و مهارکننده های DPP-4 که میزان GLP-1 داخلی را افزایش می دهند، در حال ورود به کاربرد بالینی هستند.

۱. Incretin

بیس فسفات و تنظیم - کاهشی فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز در این بیماران رخ نمی دهد. جابه جایی وزیکول های داخل سلولی حاوی GLUT4 به غشاء پلاسمایی در پاسخ به انسولین در عضله اسکلتی و بافت چربی این بیماران کاهش دارد. احتمالاً به دلیل آنکه انسولین کافی برای جلوگیری از آزادسازی کنترل نشده اسیدهای چرب از سلول های چربی وجود دارد و اسیدهای چرب رسیده به کبد یا آنهایی که از ابتدا در کبد سنتز می شوند، به تری آسید - گلیسرول تبدیل می گردند، کتواسیدوز به ندرت رخ می دهد. هیپرتری آسید گلیسرولمی مشخصه این بیماری است که معمولاً نتیجه افزایش VLDL بدون هیپرشیلو میکرونمی می باشد.

این حالت را می‌توان به بهترین شکلی با سنتز کبدی اسیدهای چرب و تبدیل اسیدهای چرب رسیده به کبد به تری‌آسیل‌گلیسرول و VLDL توجیه نمود. لیپوژنز و گلوکونئوژنز همزمان هرگز نباید رخ دهد، ولی در این بیماری به واسطه یک وضعیت مقاومت به انسولین پیچیده مسیرهای پیام‌رسانی انسولین کنترل‌کننده این فرایندها، رخ می‌دهند. نقصی در مسیر پیام‌رسانی انسولین که گلوکونئوژنز را کنترل می‌کند، مانع سرکوب تولید گلوکز کبدی (از طریق PI3 کیناز، ص ۷۲۶) در حضور مقادیر بالای انسولین می‌شود. یک مسیر پیام‌رسانی انسولین برای کنترل سنتز و استریفیکاسیون اسیدهای چرب (از طریق SREBP-1c، ص ۹۷۹) با پاسخ‌دهی بیشتر، منجر به افزایش تولید تری‌آسیل‌گلیسرول می‌گردد.

رژیم غذایی، فعالیت، و کنترل وزن، انتخاب‌های اصلی برای درمان دیابت نوع ۲ می‌باشند. وقتی نتوان به این طریق میزان گلوکز خون را کنترل نمود، داروهای تجویزی متعددی (متفورمین^۱، گلی‌پیزید^۲ و روزیگلیاتازون^۳) در دسترس قرار دارند. برخلاف مقاومت به انسولین، انسولین خارجی مؤثرترین درمان است و اغلب لازم است برای کنترل گلوکز خون این بیماران تجویز شود. کنترل سخت با درمان جدی مورد نظر است، ولی این درمان سبب افزایش خطر هیپوگلیسمی می‌شود که ممکن است ادامه حیات را تهدید کند (ارتباط بالینی ۷-۲۱).

دیابت قندی نوع ۱

شکل ۲۶-۲۱ ارتباطات متقابل متابولیکی را در مبتلایان به دیابت قندی نوع ۱ نشان می‌دهد (ارتباط بالینی ۸-۲۱). برخلاف دیابت نوع ۲، در این بیماری تولید انسولین توسط پانکراس کاملاً متوقف شده است. لذا نسبت انسولین به گلوکاگون نمی‌تواند افزایش یابد، کبد همیشه گلوکونئوژنیک و کتوژنیک است، به‌خوبی نمی‌تواند میزان گلوکز خون را تنظیم کند. در حقیقت، از آنجایی که گلوکونئوژنز پایدار است، کبد در هیپرگلیسمی حالت خوب-تغذیه شده همکاری می‌کند. در بافت چربی و عضله، GLUT4 در داخل سلول باقی می‌ماند. گلوکونئوژنز تسریع شده که سوخت آن با پروتئولیز کنترل‌نشده در عضلات اسکلتی تأمین می‌شود، هیپرگلیسمی را حتی در حالت گرسنگی حفظ می‌کند. لیپولیز کنترل‌نشده در بافت چربی سبب افزایش مقادیر اسیدهای چرب در گردش خون و افزایش تولید اجسام کتون^۱ توسط کبد می‌شود. کتواسیدوز به دلیل تجمع اجسام کتونی و یون‌های هیدروژن رخ می‌دهد. اکسیداسیون اسیدهای چرب و کتوژنز نمی‌توانند به‌طور کامل اسیدهای چربی را به مصرف برسانند که توسط کبد برداشت شده‌اند، و میزان مازاد آن دوباره استری شده و در داخل VLDL قرار داده می‌شود. به دلیل اینکه VLDL و شیلومیکرون‌ها نمی‌توانند با فعالیت لیپوپروتئین لیپازی که بیان آن وابسته به انسولین است، از گردش خون برداشت شوند، هیپرتری‌آسیل‌گلیسرول می‌حاصل می‌شود. لذا در این بیماران علی‌رغم تحویل میزان کافی یا حتی اضافی سوخت از روده، هر کدام از بافت‌ها نقش کاتابولیکی را بازی می‌کنند.

1. Metformin

2. Glipizide

3. Rosiglitazone

هیپوگلیسمی و دیابت

با کنترل شدید میزان گلوکز خون می توان از مشکلات عروق ریز و درشت که مرگ و میر و حالت مرضی را در مبتلایان به انواع ۱ و ۲ دیابت افزایش می دهند، پیشگیری نمود. کنترل شدید نیاز به درمان شدید با انسولین و یا ترکیبی از اقدامات درمانی دارد که میزان گلوکز خون را در حد افراد غیرطبیعی (کمتر از 120 mg/dL) نگه می دارند. با وجود اینکه کنترل شدید برای هر فرد مبتلا به دیابت مناسب نمی باشد، برای مثال در مورد جوانان که هنوز در حال نمو هستند، این کنترل نیاز به خود-پایش مکرر غلظت گلوکز خون، عزم راسخ، و شناخت خوب از اثرات فعالیت فیزیکی و رژیم غذایی دارد. از آنجایی که فناوری موجود برای تحویل انسولین نمی تواند مطابق با الگوی طبیعی ترشح انسولین از پانکراس باشد، درمان کنترلی شدید، احتمال حملات هیپوگلیسمی را افزایش می دهد که می تواند برای ادامه حیات خطرناک باشند. در حقیقت، تهدید هیپوگلیسمی یک مانع اصلی در برابر کنترل شدید گلوکز خون می باشد. هیپوگلیسمی شدید می تواند منجر به اختلال در عملکرد عصبی، اغماء، تشنج، آریتمی قلبی و مرگ ناگهانی شود. در واقع، نتیجه گیری یک مطالعه بالینی جدید (ACCORD)، کنترل شدید گلوکز خون در هر بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ را توصیه نمی کند. هیپوگلیسمی مجموعه ای از پاسخ های تنظیمی مخالف را آغاز می کند که برای جلوگیری از کاهش گلوکز خون به میزان خطرناک پایین می باشند. این حالت به طور مرحله به مرحله رخ می دهد که در اکثر افراد با کاهش گلوکز خون به کمتر از آستانه 65 mg/dL آغاز می شود. ابتدا سرکوب ترشح انسولین از پانکراس رخ می دهد. این سرکوب در افراد طبیعی مؤثر است، ولی در افراد مبتلا به دیابت که انسولین مصرف می کنند، مؤثر نمی باشد. با بدتر شدن هیپوگلیسمی، هورمون های دارای عمل مخالف، در ابتدا گلوکاگون از سلول های α پانکراس و به دنبال آن اپی نفرین از قسمت

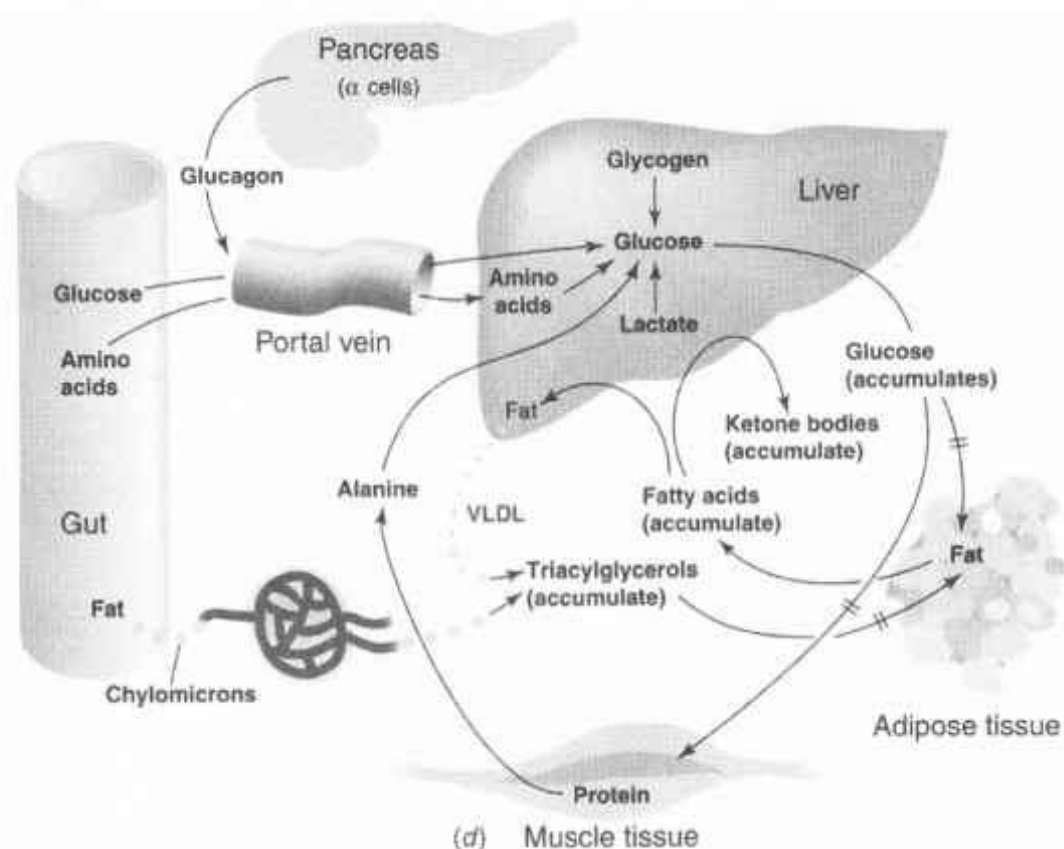
مرکزی غده فوق کلیوی و هورمون رشد از هیپوفیز قدامی و نهایتاً کورتیزول از قسمت قشری غده فوق کلیوی، آزاد می شوند. گلوکاگون و اپی نفرین گلیکونولیز و گلوکونئوژنز کبدی را تحریک می کنند؛ هورمون رشد محرک لیپولیز بافت چربی است که سوسترای (گلیسرول) و انرژی (اسیدهای چرب برای تولید ATP) مورد نیاز گلوکونئوژنز کبدی را فراهم می کند؛ و کورتیزول رونویسی ژن های کدکننده آنزیم های مورد نیاز گلوکونئوژنز کبدی (برای مثال، فسفوانول پیرووات کربوکسی کیناز) را افزایش می دهد.

هیپوگلیسمی توسط نورون های حساس به گلوکز موجود در هیپوتالاموس و نورو مدیال جستجو می شود. کاهش دسترسی به گلوکز سبب کاهش متابولیسم گلوکز در این سلول ها می شود که خود منجر به کاهش میزان ATP و افزایش غلظت AMP می گردد. در ادامه با فعال شدن پروتئین کیناز فعال شونده توسط AMP، فعالیت عصبی آغاز می شود که نتیجه آن آزادسازی هورمون های تنظیمی مخالف می باشد. افزایش میزان اپی نفرین در گردش خون علائمی (تاکیکاردی، تپش قلب، بی ثباتی، و تعریق) را به همراه دارد که علائم هشدار هیپوگلیسمی برای بیمار هستند. خوردن فوری کربوهیدرات، برای مثال نبات Life Saver یا تزریق گلوکاگون (یک میلی گرم به شکل داخل عضلانی) معمولاً مانع پیشرفت به سمت هیپوگلیسمی شدید می شود. متأسفانه به دلایلی که مشخص نمی باشند، تکرار حملات هیپوگلیسمی در افراد دیابتی اغلب منجر به «ناهوشیاری هیپوگلیسمی»^۱ می شود؛ در این حالت دیگر در پاسخ به هیپوگلیسمی خفیف، آزادسازی هورمون های تنظیمی مخالف و علائم دیسترس رخ نمی دهد. در این بیماران، کنترل شدید توصیه نمی شود.

1. Action on Control Cardiovascular Risk in Diabetes

2. Hypoglycemia unawareness

که برای عمل در حالت گرسنگی طراحی شده است. در نتیجه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ بدون بهره مندی از وقفه ای که معمولاً طی گرسنگی به واسطه تولید مقادیر کم ولی پیوسته انسولین توسط پانکراس حاصل می شود، در حالت گرسنگی می باشند. این وضعیت منجر به از دست رفتن بافت های بدن و نهایتاً مرگ می شود، مگر آنکه انسولین تجویز گردد. انسولین خارجی تنها راه درمان مؤثر این بیماران است. همان طور که در بالا برای دیابت نوع ۲ اشاره شد، درمان سخت مورد نظر می باشد، ولی این نوع درمان خطر هیپوگلیسمی را افزایش می دهد (ارتباط بالینی ۷-۲۱ را ببینید).



شکل ۲۶-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در دیابت قندی نوع ۱.

www.Lehninger.ir

ارتباط بالینی ۸-۲۱

دیابت قندی، نوع ۱

دیابت قندی نوع ۱ معمولاً در کودکان یا نوجوانان نمایان می‌شود، ولی محدود به این بیماران نیست (ارتباط بالینی ۴-۱۵ را ببینید). به دلیل اختلال در عملکرد سلول‌های بتا که در نتیجه یک فرایند خودایمنی به وجود آمده است، ترشح انسولین بسیار پایین می‌باشد. مطالعات بالینی سرکوب ایمنی برای جلوگیری از تخریب کامل جزایر تحت بررسی قرار دارند. دیابت نوع ۱ درمان نشده با هیپرگلیسمی، هیپرتری‌گلیسریدمی (افزایش شیلومیکرون و VLDL) و حملات کتواسیدوز شدید مشخص می‌شود. لذا بی‌نظمی شدیدی در متابولیسم کربوهیدرات، لیپید و پروتئین وجود دارد. هیپرگلیسمی حاصل ناتوانی بافت‌های وابسته به انسولین در برداشت گلوکز و افزایش گلوکونئوز کبدی از اسیدهای آمینه حاصل از پروتئین‌های عضلانی می‌باشد. کتواسیدوز از افزایش لیپولیز در بافت چربی و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در کبد حاصل می‌شود. هیپرشیلومیکرونمی به دلیل فعالیت پایین لیپوپروتئین لیپاز موجود در مویرگ‌های بافت چربی است که سنتز آن وابسته به

انسولین می‌باشد.

با وجود اینکه انسولین دیابت نوع ۱ را معالجه نمی‌کند، دوره بالینی بیماری را به میزان قابل توجهی تغییر می‌دهد. انسولین برداشت گلوکز را تسریع نموده و مانع گلوکونئوز، لیپولیز و پروتئولیز می‌شود. تنظیم دوز انسولین نسبت به مصرف متغیر مواد غذایی و فعالیت فیزیکی متفاوت که دو عامل اصلی مصرف گلوکز توسط عضله هستند، مشکل می‌باشد. برای کنترل شدید قند خون لازم است بیمار هر روز چندین بار تزریق انسولین را انجام دهد و گلوکز خون خود را به دقت پایش نماید، ولی هم اکنون ثابت شده است که این موضوع سبب کاهش مشکلات عروق ریز دیابتی‌ها (بیماری کلیوی و چشمی) می‌شود. به شکل رو به افزایشی، بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ و نارسایی کلیوی در حال درمان با پیوند مرکب کلیه و پانکراس جهت تولید انسولین داخلی هستند. پیوند سلول‌های جزیره به میزان زیادی به شکل تجربی باقی مانده است.

کاشکسی سرطان

کاهش بدون توجیه وزن ممکن است نشانه بدخیمی باشد و کاهش وزن در سرطان پیشرفته معمول است. این موضوع تنها به دلیل کاهش اشتها و مصرف غذا نیست. کاهش وزن بیشتر مربوط به عضله اسکلتی و بافت چربی است که همراه با از دست رفتن نسبی پروتئین های احشایی (یعنی، کبد، کلیه و قلب) می باشد. با وجود اینکه تومورها معمولاً سرعت بالای گلیکولیز را دارند، نیاز به انرژی تومور احتمالاً کاهش وزن را توجیه نمی کند، زیرا این حالت می تواند حتی در تومورهای کوچک رخ دهد. تخریب پروتئین های عضله اسکلتی به واسطه لیزوزوم ها، پروتئازهای سیتوزولی و مسیر اوبی-کویتین - پروتئازوم رخ می دهد؛ مورد اخیر مسیر اصلی تخریب پروتئین در هنگام عفونت، آسیب و سرطان در نظر گرفته می شود. در بیماران سرطانی، ناهنجاری های آندوکرینی شناسایی شده است. بیماران مقاوم به انسولین هستند، میزان بالاتر کورتیزول را دارند، و میزان متابولیسم پایه آنها بیشتر می باشد. برخی تومورها پپتیدهایی نظیر ACTH، فاکتور رشد عصبی و فاکتورهای رشد انسولین-مانند را ترشح می کنند که فعالیت بولورژیکی دارند و می توانند متابولیسم انرژی را تغییر دهند. پاسخ میزان به یک تومور،

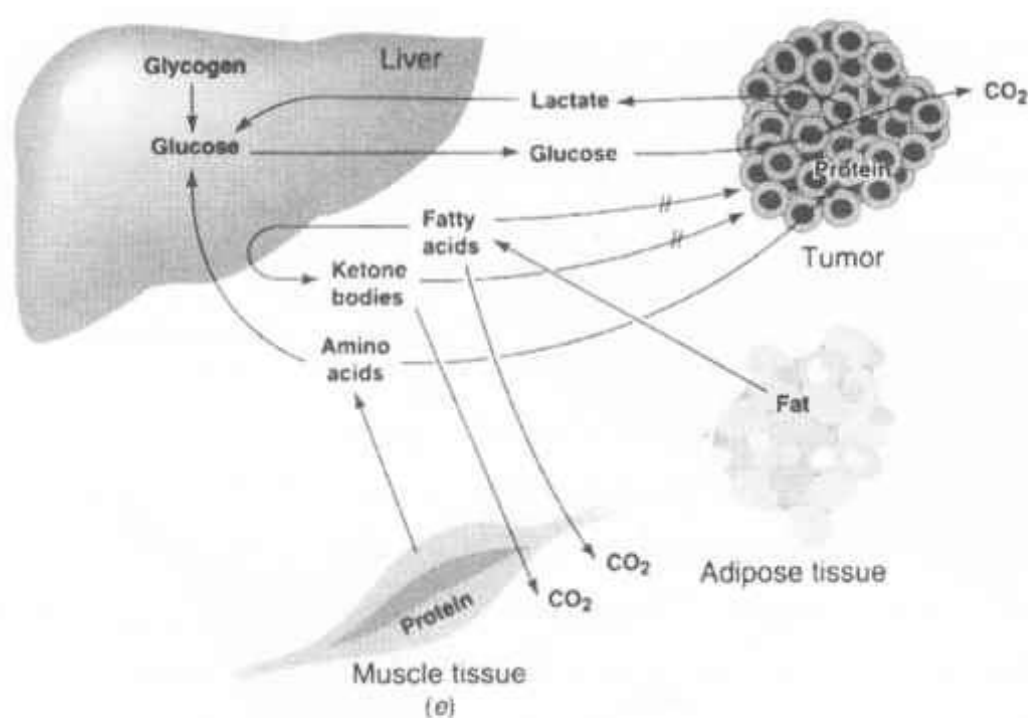
همانند پاسخ به عفونت مزمن، شامل آزادسازی اینترلوکین- 1 (IL-1)، اینترلوکین- 6 (IL-6)، اینترفرون γ (INF γ)، و فاکتور نکروزکننده تومور α (TNF α) توسط سلول های ایمنی، می باشد. TNF α کاشکسین نیز نامیده می شود زیرا سبب تحلیل می گردد. TNF α و IL-1 ممکن است به صورت پاراکرین عمل کنند، زیرا مقادیر پلاسمایی آنها افزایش نمی یابد. مقادیر بالای IL-6 در خون بیماران مبتلا به کاشکسی یافت شده است. این سیتوکین ها محرک تب، پروتئولیز، لیپولیز و ترشح واکنشگرهای فاز حاد توسط کبد هستند و می توانند مصرف انرژی در حالت استراحت را از طریق القاء پروتئین های جداکننده افزایش دهند. طی مطالعات جدیدتر، فاکتور القاءکننده پروتئولیز^۱ (PIF) و فاکتور به حرکت درآورنده لیپید^۲ (LMF) به عنوان محصولات تومورها یافت شده اند که به ترتیب متابولیسم پروتئین اسکلتی و از دست رفتن بافت چربی را تحریک می کنند. در بیماری های دیگری که همراه با کاهش وزن هستند، نظیر حالات التهابی مزمن و ابدی، مسیرهای مشابهی می توانند فعال شوند.

1. Proteolysis-inducing factor 2. Lipid mobilizing factor

سرطان

تومورها متشکل از سلول های سرطانی هستند که می بایست همانند تمامی سلول ها از سوخت ها تغذیه کنند، ولی برخلاف اکثر بافت های طبیعی، تومورها مستقل از چرخه گرسنگی-تغذیه عمل می کنند (ارتباط بالینی ۹-۲۱). تقاضا برای گلوکز به عنوان منبع انرژی و اسیدهای آمینه برای سنتز پروتئین دائمی است. این سلول ها معمولاً گلوکز را ترجیح می دهند و به ندرت با فاز ناشتایی چرخه گرسنگی-تغذیه برای استفاده از اسیدهای چرب و اجسام کتون جهت صرفه جویی در مصرف گلوکز به نفع بقیه سلول های بدن سازگار می شوند. اکثر تومورها به تغییرات هورمونی پاسخ نمی دهند که سبب تغییر فرایندهای متابولیکی در بافت های طبیعی می شوند. این سلول ها یک چرخه گری با کبد به وجود می آورند، ولی در صورت دسترسی به اکسیژن می توانند همچنان مقادیر قابل توجهی از گلوکز را به طور کامل اکسیده کنند (شکل ۲۷-۲۱). سلول های موجود در مرکز یک تومور اغلب هیپوکسیک هستند، زیرا اغلب رشد سرطان ها فراتر از نمو عروق خونی است که اکسیژن را تأمین می کنند. کمبود اکسیژن در هر سلولی، طبیعی یا سرطانی، منجر به افزایش فاکتور القاء توسط هیپوکسی α (HIF-1 α) می شود که یک فاکتور رونویسی قوی برای

1. Hypoxia-inducible factor 1 α

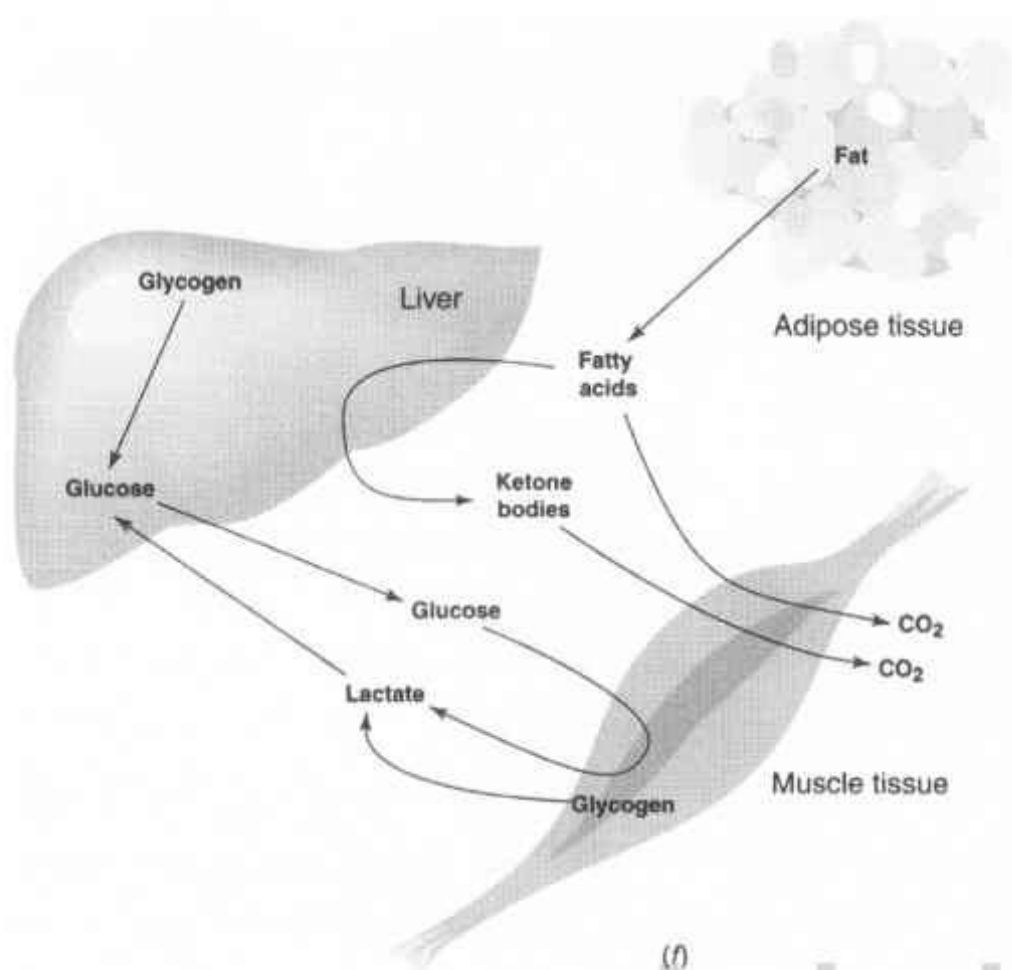


شکل ۲۷-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در سرطان.

فعال سازی ژن‌های کدکننده انتقال دهنده‌های گلوکز، آنزیم‌های گلیکولیز، و یکی از کینازها (پیرووات دهیدروژناز کیناز ۱) مسئول فسفریلاسیون و غیرفعال سازی کمپلکس پیرووات دهیدروژناز می‌باشد. HIF-1 α همچنین به دلیل جهش‌هایی که برخی اونکوژن‌ها را فعال می‌کنند، در بعضی سلول‌های سرطانی به طور دائمی فعال می‌شود. به واسطه فعالیت HIF-1 α ، اکثر تومورهای سرطانی ظرفیت استثنایی برای تولید ATP به طریق گلیکولیز دارند. در مقایسه با اکسیداسیون کامل گلوکز، گلیکولیز یک فرایند مؤثر نیست، ولی مصرف مؤثر منابع بدن مشخصه یک سرطان نیست و قطع فرایندهای اکسیداتیو میتوکندریایی در سطح کمپلکس پیرووات دهیدروژناز ممکن است تولید گونه‌های واکنشگر سمی اکسیژن توسط زنجیر انتقال الکترون را کاهش دهد. ظرفیت استثنایی برای تولید ATP از طریق گلیکولیز، سلول‌های سرطانی را قادر می‌سازد تا به دنبال انتشار و متاستاز به نواحی با فشار اکسیژن پایین، زنده مانده و رشد کنند.

فعالیت هوازی و بی‌هوازی

دو مسافت - طولانی نمونه‌ای از فعالیت هوازی و دو سرعت یا وزنه برداری نمونه‌هایی از فعالیت هوازی هستند. طی فعالیت بی‌هوازی، همکاری بین عضوی بسیار کمی وجود دارد. عروق خونی عضلات در هنگام حداکثر انقباض، فشرده می‌شوند؛ لذا بعد از آن ارتباط سلول‌ها از بقیه بدن قطع شده و به میزان زیادی این سلول‌ها متکی بر گلیکوزن و فسفوکراتین خود می‌شوند. فسفوکراتین منبعی از فسفات پرانرژی برای سنتز ATP است (شکل ۶-۲۱ را ببینید) تا اینکه گلیکوزنولیز و گلیکولیز تحریک شود. طی فعالیت هوازی متوسط (شکل ۲۸-۲۱)، بیشتر انرژی از گلیکولیز گلیکوزن عضلانی حاصل می‌شود که اساس بارگیری کربوهیدراتی



شکل ۲۸-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در هنگام فعالیت.

www.Lehninger.ir

است. محتوای گلیکوژنی عضله را می‌توان با فعالیت کامل که منجر به تخلیه گلیکوژن می‌شود و به دنبال آن استراحت و یک رژیم پر-کربوهیدرات افزایش داد. برداشت گلوکز همچنین به دلیل جا به جایی وابسته به انسولین GLUT4 به غشاء پلاسمایی افزایش می‌یابد که خود یک فرایند نیازمند فعال سازی AMPK می‌باشد. کاهش ATP به دلیل درخواست انقباض عضلانی منجر به افزایش AMP می‌شود که به طریق آلوستریک گلیکوژن فسفریلاز، ۶-فسفوفروکتو-۱-کیناز و AMPK را فعال می‌کند. افزایش برداشت گلوکز، تجزیه گلیکوژن و گلیکولیز به فراهم سازی ATP مورد نیاز برای انقباض عضلانی کمک می‌کنند. همچنین تحریک اکسیداسیون اسیدهای آمینه شاخه دار، تولید آمونیاک و آزادسازی آلانین از عضله در حال فعالیت وجود دارد.

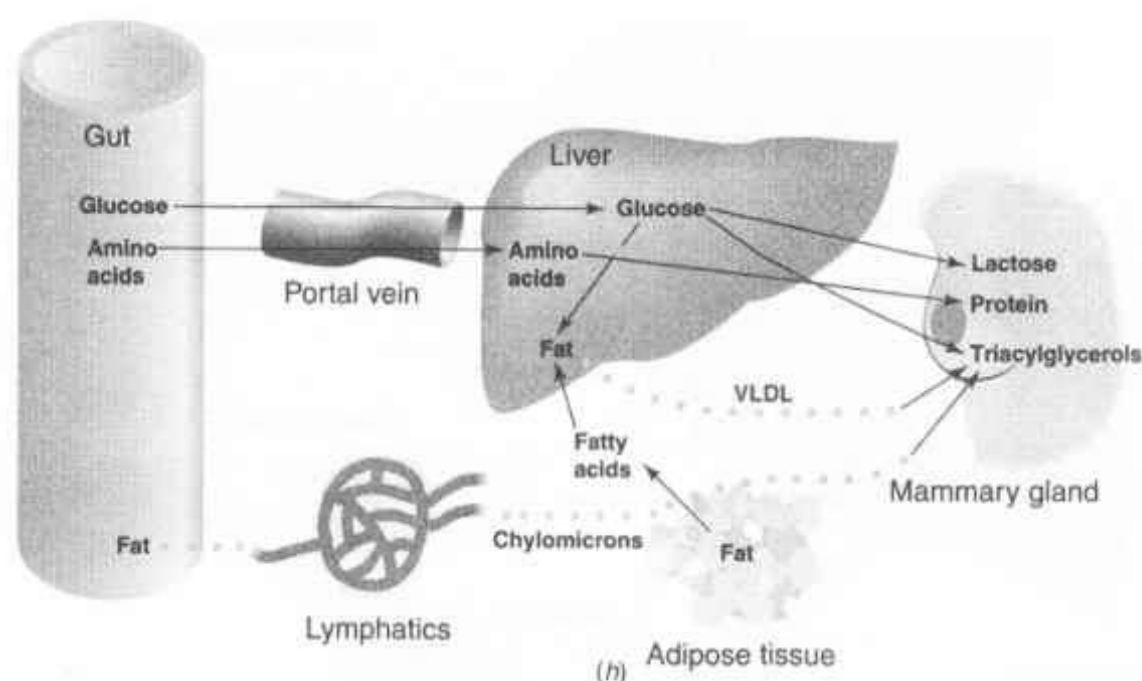
یک فرد خوب-تغذیه شده آنقدر گلیکوژن ذخیره نمی‌کند که نیازهای انرژی دو مسافت‌های طولانی را تأمین کند. در هنگام دو مسافت طولانی، کسر تنفسی کاهش می‌یابد که نسبت دی اکسید کربن هوای بازدمی به اکسیژن مصرفی برحسب لیتر است. این موضوع سویچ پیشرونده از گلیکوژن به اکسیداسیون اسیدهای چرب در هنگام مسابقه را نشان می‌دهد. با تخلیه منابع گلوکز، لیپولیز به تدریج افزایش می‌یابد و همانند حالت ناشتایی، عضلات اکسیداسیون اسیدهای چرب را به گلوکز ترجیح می‌دهند. افزایش AMP ناشی از درخواست ATP نیز سبب فعال سازی AMPK می‌شود که استیل-کوآ کربوکسیلاز را

فسفریله و غیرفعال می‌کند. این تغییر همراه با افزایش در استرهای آسیل-کوآ زنجیر بلند که افکتورهای آلوستریک منفی استیل-کوآ کربوکسیلاز هستند، سنتز مالونیل-کوآ را کاهش می‌دهند. AMPK همچنین مالونیل-کوآ دکربوکسیلاز را فعال نموده و مالونیل-کوآ را برداشت می‌کند. نتیجه فعالیت بیشتر کارنی تین پالمیتیل ترانسفراز I و اکسیداسیون اسیدهای چرب در جهت تولید ATP برای انقباض عضلانی است. به شکل رو به افزایشی، فعالیت همچنین به واسطه فعال سازی AMPK اثراتی را در کبد ایجاد می‌کند. فسفریلاسیون استیل-کوآ کربوکسیلاز، مالونیل-کوآ دکربوکسیلاز و گلیسرول-۳-فسفات آسیل ترانسفراز توسط AMPK، اسیدهای چرب را به سمت اکسیداسیون و دور از استریفیکاسیون به تری آسیل گلیسرول‌ها هدایت می‌کند (ص ۹۴۷). با این حال برخلاف ناشتایی، افزایش کمی در غلظت اجسام کتنونی خون در هنگام فعالیت وجود دارد، زیرا تولید کبدی اجسام کتنونی متعادل با اکسیداسیون اجسام کتنونی در عضله برای تولید انرژی می‌باشد.

برعکس، در هنگام فعالیت شدید و به خصوص در هنگام تحریک گلیکولیز بی هوازی، امکان افزایش قابل توجه مقادیر خونی لاکتات وجود دارد. در این حالت به دلیل آنکه سرعت تولید لاکتات توسط عضله فراتر از سرعت مصرف لاکتات برای سنتز گلوکز توسط کبد می‌باشد، لاکتات در خون تجمع می‌یابد (شکل ۱۸-۲۱). به طور طبیعی، مغز از لاکتات خون به عنوان سوخت استفاده نمی‌کند، زیرا غلظت لاکتات (به طور طبیعی حدود ۱ mM) بسیار کمتر از K_m سیستم انتقالی لاکتات در عرض سد خونی-مغزی می‌باشد. هرچند وقتی میزان لاکتات طی فعالیت شدید تا دامنه ۲۰-۱۰ mM افزایش می‌یابد، لاکتات از سد خونی-مغزی عبور کرده و به سوخت مهمی برای مغز تبدیل می‌شود. کمک این فرایند به برداشت لاکتات و اسید از خون را می‌توان از معادله تعادلی مربوط به اکسیداسیون کامل لاکتات دریافت: $\text{lactate}^- + \text{H}^+ + 3\text{O}_2 \rightarrow 3\text{CO}_2 + 3\text{H}_2\text{O}$. این فرایند از این نظر نیز مؤثرتر می‌باشد که مصرف لاکتات توسط مغز سبب اجتناب از نیاز به انرژی برای تبدیل لاکتات به گلوکز (۶ مول ATP برای هر مول گلوکز) در کبد می‌شود.

حاملگی

جنین یک موجود زنده نیازمند انرژی است (شکل ۲۹-۲۱). این موجود عمدتاً از گلوکز برای انرژی استفاده می‌کند، ولی همچنین ممکن است اسیدهای آمینه، لاکتات، اسیدهای چرب و اجسام کتنونی را مورد استفاده قرار دهد. لاکتاتی که طی گلیکولیز در جفت تولید می‌شود، تا حدودی به سمت جنین هدایت شده و بقیه آن وارد گردش خون مادر می‌گردد تا یک چرخه گری را با کبد به وجود آورد. LDL کلسترول مادری یک پیش ساز مهم استروئیدهای جفتی (استرادیول و پروژسترون) است. طی حاملگی، چرخه گرسنگی-تغذیه مغشوش می‌شود. جفت لاکتوژن جفتی و دو هورمون استروئیدی، استرادیول و پروژسترون، را ترشح می‌کند. لاکتوژن جفتی لیپولیز را در بافت چربی تحریک می‌کند و هورمون‌های



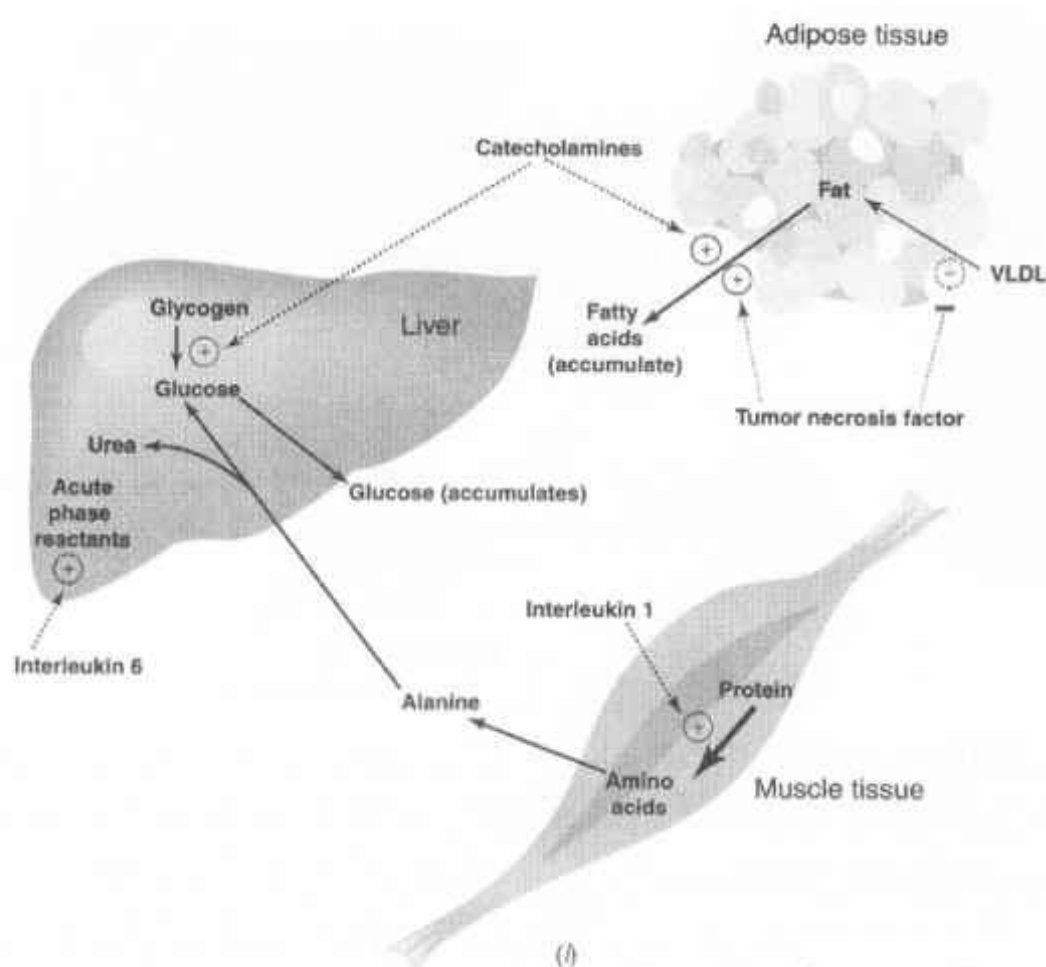
شکل ۲۱-۳۰ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در زمان شیردهی.

کلسیم و فسفر از روده و استخوان می‌گردد. آزادسازی PTH از پاراتیروئید و PTHrP از پستان تحت کنترل گیرنده حسگر کلسیم قرار دارد که یک گیرنده جفت‌شونده با پروتئین G است و کلسیم خارج سلولی را حس نموده و بنابراین در جهت هماهنگی آزادسازی هورمون به حرکت درآورنده کلسیم با مقادیر پلاسمایی کلسیم عمل می‌کند.

www.Lehninger.ir

استرس و آسیب

استرس‌های فیزیولوژیک شامل آسیب، جراحی، نارسایی کلیوی، سوختگی‌ها و عفونت‌ها هستند (شکل ۲۱-۳۱). به‌طور مشخصی مقادیر خونی کورتیزول، گلوکاکون، کاتکول‌آمین‌ها و هورمون رشد افزایش می‌یابد و مقاومت نسبت به انسولین وجود دارد. میزان متابولیسم پایه و مقادیر خونی گلوکز و اسیدهای چرب آزاد افزایش می‌یابد. هرچند، به دلایلی که به‌خوبی مشخص نمی‌باشند، کتوزیز افزایش نمی‌یابد که این برخلاف حالت ناشتایی است که سوخت خوبی (اجسام کتونی) را برای جایگزینی گلوکز در بسیاری از بافت‌ها، به‌خصوص مغز، فراهم می‌کند و به‌موجب آن سبب کاهش گلوکونئوز و حفظ پروتئین بدن می‌شود. گلوتامین عضلانی و مخازن اسیدهای آمینه شاخه‌دار کاهش می‌یابند که نتیجه آن کاهش سنتز پروتئین و افزایش تجزیه پروتئین می‌باشد. علی‌رغم تجویز داخل وریدی محلول‌های حاوی اسیدهای آمینه، گلوکز و تری‌اسیل‌گلیسرول، معکوس‌سازی تجزیه پروتئین می‌تواند بسیار سخت باشد. هرچند، به دلیل مشکلات مربوط به پایداری و حلالیت، محلول‌های مورد استفاده برای تغذیه داخل‌وریدی بیماران، فاقد گلوتامین، تیروزین و سیستئین هستند. تأمین این اسیدهای آمینه، احتمالاً با استفاده از دی‌پپتیدهای پایداری، ممکن است به معکوس‌سازی بهتر حالت کاتابولیکی کمک کند. در حقیقت، شناخت رو به افزایشی وجود دارد که نشان می‌دهد برای کاهش یا معکوس‌سازی کاتابولیسم، تغذیه روده‌ای^۱ (از طریق

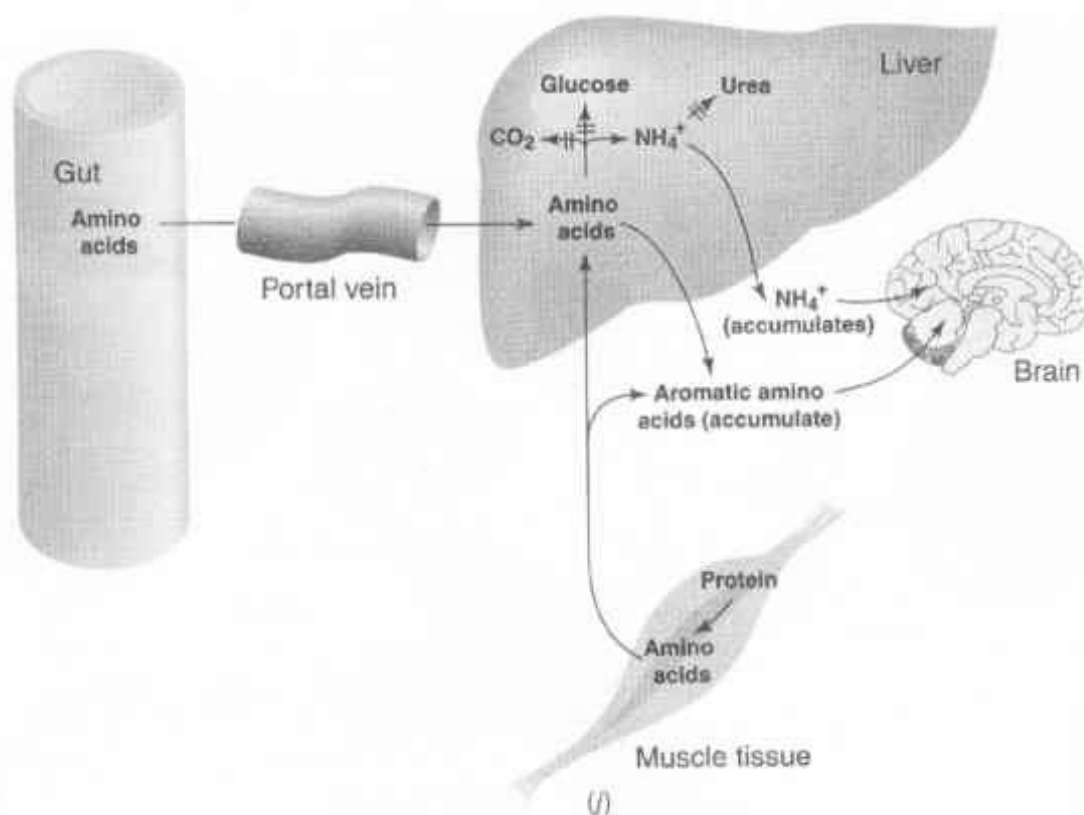


شکل ۳۱-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در زمان استرس و آسیب.

لوله معده یا روده) مقدم بر تغذیه داخل وریدی است. تعادل نیتروژنی منفی بیماران آسیب‌دیده و مبتلا به عفونت به واسطه اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶ و فاکتور نکروز تومور α ($\text{TNF}\alpha$) حاصل می‌شود که توسط منوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها تولید می‌گردند (ارتباط بالینی ۹-۲۱). این سیتوکین‌ها سبب تب و سایر تغییرات متابولیکی می‌شوند. اینترلوکین ۱ پروتئولیز را در عضله اسکلتی فعال می‌کند. اینترلوکین ۶ سبب تحریک سستز کبدی واکنشگرهای فاز حاد، نظیر فیبرینوژن، پروتئین‌های کمپلمان، برخی فاکتورهای انعقادی و α_2 ماکروگلوبولین می‌شود که ممکن است سبب دفاع در برابر آسیب و عفونت شوند. $\text{TNF}\alpha$ سستز تری‌آسیل-گلیسرول را در سلول چربی سرکوب، لیپوپروتئین لیپاز را مهار، لیپولیز را تحریک، آزادسازی انسولین را مهار و مقاومت به انسولین را تسریع می‌کند. این سیتوکین‌ها ممکن است مسئول تحلیلی باشد که در عفونت‌های مزمن دیده می‌شود. شناسایی ابتلاء بیماران بستری در بخش‌های مراقبت ویژه به میوپاتی حاد رو به افزایش است که ممکن است واقعاً آنها را فلج کند. این نوع فلج به دلیل استفاده از داروهای فلج‌کننده (برای کمک به استفاده از ونتیلاتور)، سوء تغذیه و افزایش سیتوکین‌ها و فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک حاصل می‌شود.

بیماری کبدی

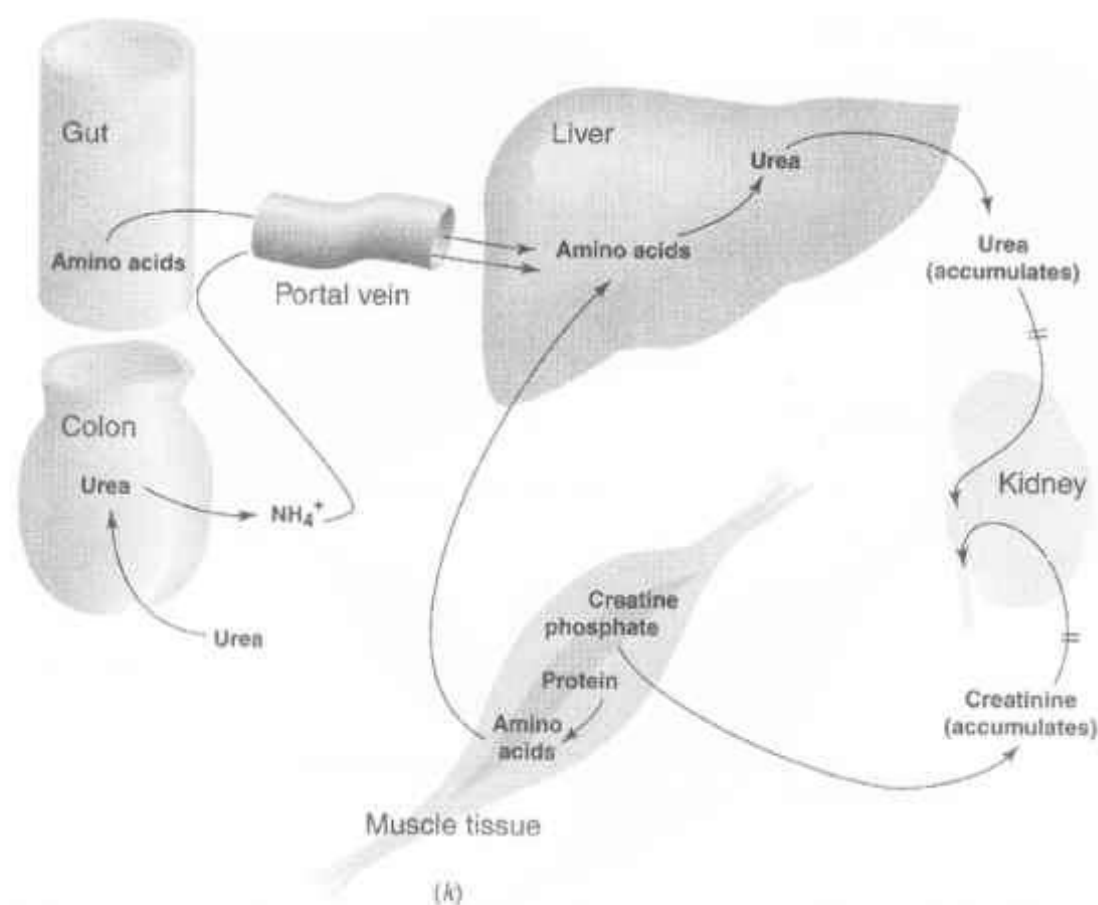
بیماری کبدی پیشرفته با اختلالات متابولیکی مهمی، به‌خصوص برای اسیدهای آمینه، همراه است (شکل ۳۲-۲۱). در مبتلایان به سیروز، کبد نمی‌تواند آمونیاک را با سرعت کافی به اوره



شکل ۳۲-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در زمان بیماری کبدی.

و گلوتامین تبدیل کند و میزان آمونیاک خون افزایش می‌یابد. شنت خون در اطراف کبد و تداخل با چرخه گلوتامین داخل سلولی (ص ۱۰۱۸) این مشکل را تشدید می‌کنند. آمونیاک با فعالیت گلوتامیناز، گلوتامات دهیدروژناز و آدنوزین دآمیناز در روده و کبد و از مجرای روده که در آن اوره‌آز باکتریایی اوره را به آمونیاک و دی‌اکسید کربن تجزیه می‌کند، تولید می‌شود. میزان آمونیاک به خصوص بعد از خونریزی از قسمت فوقانی دستگاه گوارش (یعنی خونریزی از مری، معده و دوازدهه) افزایش می‌یابد. در گذشته، این موضوع به وجود میزان بالای پروتئین خون نسبت داده می‌شد، ولی اخیراً ترکیب اسید آمینه‌ای غیر معمول هموگلوبین به عنوان علت مطرح شده است. هموگلوبین در کل فاقد ایزولوسین است و بنابراین جذب اسیدهای آمینه حاصل از تجزیه هموگلوبین منجر به کاهش پلاسمايي ایزولوسین می‌شود که نتیجه آن اختلال در سنتز پروتئین و بنابراین افزایش میزان خالص تجزیه پروتئین و تولید آمونیاک می‌باشد. سمیت آمونیاک برای سیستم عصبی مرکزی منجر به اغماء می‌شود که گاهی در مبتلایان به نارسایی کبدی مشاهده می‌گردد. در بیماری کبدی پیشرفته، اسیدهای آمینه شاخه‌دار کاهش می‌یابند، در حالی که میزان اسیدهای آمینه آروماتیک افزایش می‌یابند که نتیجه آن کاهش نسبت فیشر^۱ می‌باشد که خود به صورت نسبت مولی اسیدهای آمینه شاخه‌دار به اسیدهای آمینه آروماتیک تعریف می‌گردد. این دو گروه اسیدهای آمینه توسط یک سیستم حامل به داخل مغز انتقال داده می‌شوند. به دلیل کمبود اثر رقابتی ناشی از اسیدهای آمینه شاخه‌دار، افزایش برداشت اسیدهای آمینه آروماتیک توسط مغز ممکن است منجر به افزایش سنتز نوروترانسمیترهایی نظیر سروتونین شود که مسئول برخی ناهنجاری‌های عصبی بیماری

1. Fischer ratio



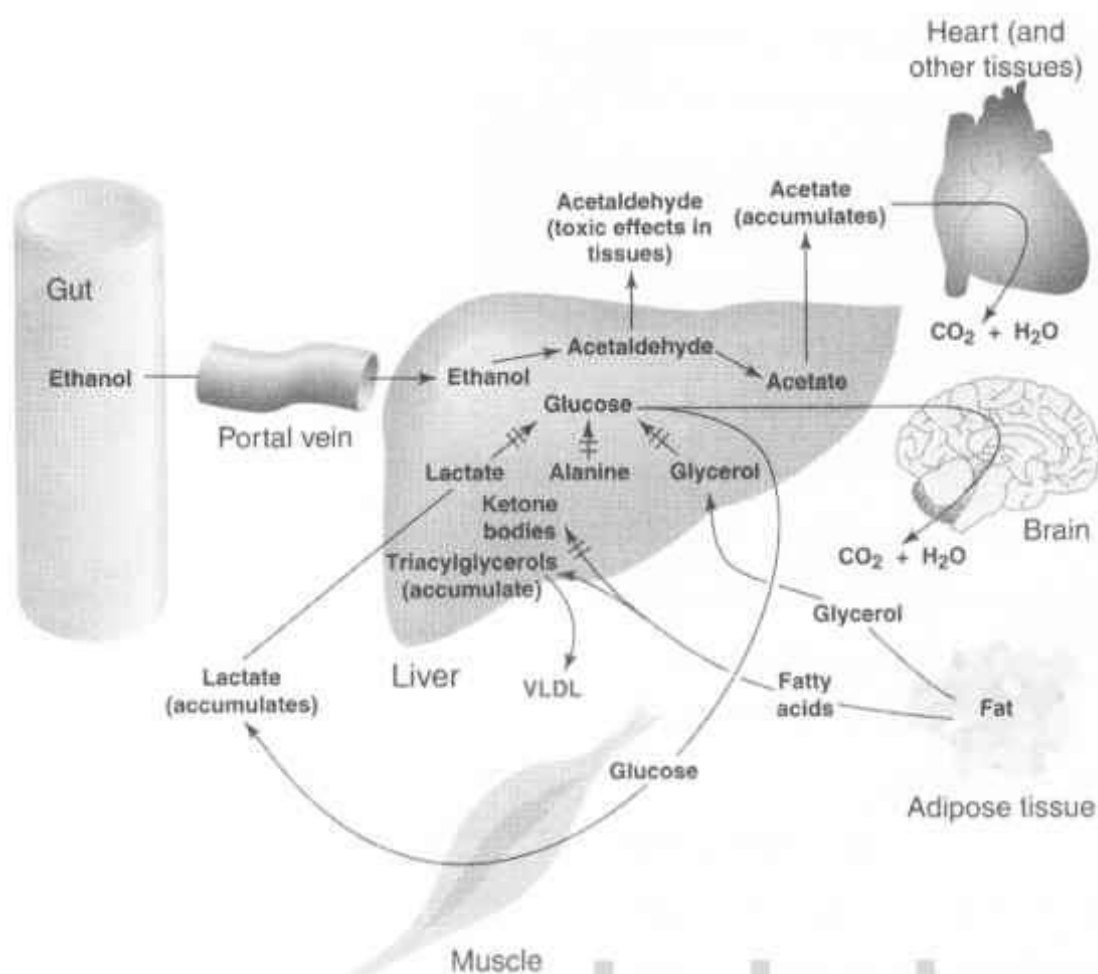
شکل ۳۳-۲۱ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در نارسایی کلیوی.

کبدی است. کبد منبع مهمی برای فاکتور رشد انسولین-مانند I (IGF-I) می‌باشد. لذا بیماران مبتلا به سیروز، به دلیل کمبود سنتز IGF-I در پاسخ به هورمون رشد، از تحلیل عضلانی رنج می‌برند. آنها همچنین مقاومت به انسولین را دارند و ممکن است دچار دیابت قندی باشند. بالاخره، در نارسایی کبدی آشکار، اغلب بیماران به دلیل هیپوگلیسمی فوت می‌کنند، زیرا کبد نمی‌تواند با گلوکونئوز گلوکز خون را حفظ کند.

بیماری کلیوی

در بیماری کلیوی مزمن، میزان اسیدهای آمینه‌ای که به‌طور طبیعی توسط کلیه متابولیزه می‌شوند (گلوتامین، پرولین و سیترولین) افزایش یافته و محصولات نیتروژنی انتهایی، برای مثال اوره، اسیداوریک و کراتینین، نیز تجمع می‌یابند (شکل ۳۳-۲۱). این حالت با میزان مصرف غذایی بالای پروتئین یا تسریع پروتئولیز بدتر می‌شود. از آنجایی که باکتری‌های روده قادر به تجزیه اوره به آمونیاک هستند و کبد از آمونیاک و α -کتواسیدها برای سنتز اسیدهای آمینه غیرضروری استفاده می‌کند، رژیم غذایی غنی از کربوهیدرات و مصرف محدود اسیدهای آمینه ولی تا حد امکان حاوی اسیدهای آمینه ضروری، سنتز اسیدهای آمینه غیرضروری از ترکیبات چرخه TCA توسط کبد را تضمین می‌کند. این نوع رژیم درمانی ممکن است نیاز به دیالیز را به تأخیر اندازد، ولی این نوع درمان به میزان زیادی توسط مؤسسه نخستین^۱ دیالیز جایگزین شده است. ناهنجاری دیگر در بیماران دیالیزی، کمبود کارنی‌تین حاصل از کاهش

1. Earlier institution

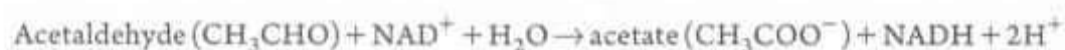


شکل ۲۱-۳۴ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در هنگام مصرف الکل .

برداشت کارنی تین غذایی (در گوشت) و کاهش توده فعال کلیوی است. همچنین ممکن است کارنی تین در هنگام دیالیز از گردش خون برداشت شود. این موضوع می‌تواند منجر به میوپاتی قلبی و اسکلتی به دلیل کاهش توانایی این بافت‌ها در اکسیداسیون اسیدهای چرب شود.

مصرف الکل

کبد مسئول اصلی مراحل ابتدایی کاتابولیسم الکل است.



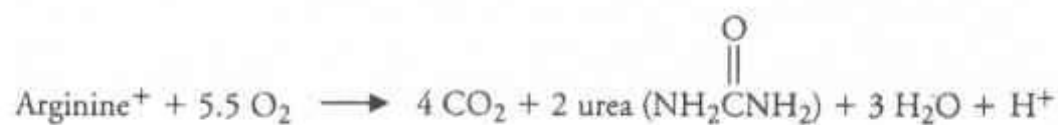
اولین واکنش که توسط الکل دهیدروژناز کاتالیز می‌گردد، در سیتوزول تولید NADH می‌کند؛ دومین واکنش که توسط آلدئید دهیدروژناز کاتالیز می‌شود، نیز تولید NADH ولی در فضای ماتریکسی میتوکندری می‌کند. کبد NADH حاصل را از طریق زنجیر انتقال الکترون میتوکندریایی به مصرف می‌رساند. مصرف حتی مقادیر کم اتانل مقدار بسیار زیادی NADH تولید می‌کند. آنزیم‌های درگیر در گلوکونئوز (لاکتات دهیدروژناز و مالات دهیدروژناز) و اکسیداسیون اسیدهای چرب (β -هیدروکسی آسیل-کوآ دهیدروژناز) نیاز به NAD^+ به عنوان سوسترا دارد. لذا این مسیرها با مصرف الکل مهار می‌شوند (شکل ۲۱-۳۴) و

هیپوگلیسمی و تجمع تری آسیل گلیسرول‌های کبدی (کبد چرب) نیز ممکن است رخ دهد. لاکتات ممکن است به دلیل مهار تبدیل لاکتات به گلوکز تجمع یابد، ولی بندرت سبب اسیدوز متابولیک شدید می‌شود.

میتوکندری‌های کبدی ظرفیت محدودی برای اکسیداسیون استات به CO_2 دارند، زیرا چرخه TCA توسط مقادیر بالای NADH و ATP حاصل از اکسیداسیون اتانل مهار می‌شود. هر بافت دیگری می‌تواند استات را از طریق چرخه TCA به CO_2 اکسیده کند. استالدئید همچنین می‌تواند از کبد فرار کرده و به راحتی پیوندهای کووالانی را با گروه‌های وظیفه‌داری ایجاد کند که در ترکیبات دارای فعالیت‌های بیولوژیکی مهم وجود دارند. تولید اداکت‌های استالدئید با پروتئین‌های موجود در کبد و خون حیوانات و انسانی که الکل مصرف کرده است، نشان داده شده است. درست همانند هموگلوبین $\text{A}_{1\text{C}}$ به عنوان معیاری از کنترل گلوکز در بیماران دیابتی، این نوع اداکت‌ها ممکن است نشانگری برای میزان مصرف الکل در گذشته باشد.

تعادل اسید-باز

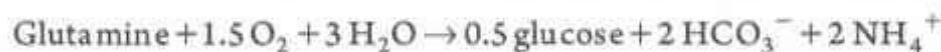
تنظیم تعادل اسید-باز، همانند دفع نیترژن، بین کبد و کلیه مشترک می‌باشد. هرچند کاتابولیسم کامل اکثر اسیدهای آمینه منجر به تولید محصولات خنثی (H_2O , CO_2) و اوره می‌شود، اکسیداسیون اسیدهای آمینه دارای بار مثبت آرژینین، لیزین و هیستیدین و حاوی سولفور متیونین و سیستئین منجر به تولید خالص پروتون (اسید) می‌شود. برای مثال،

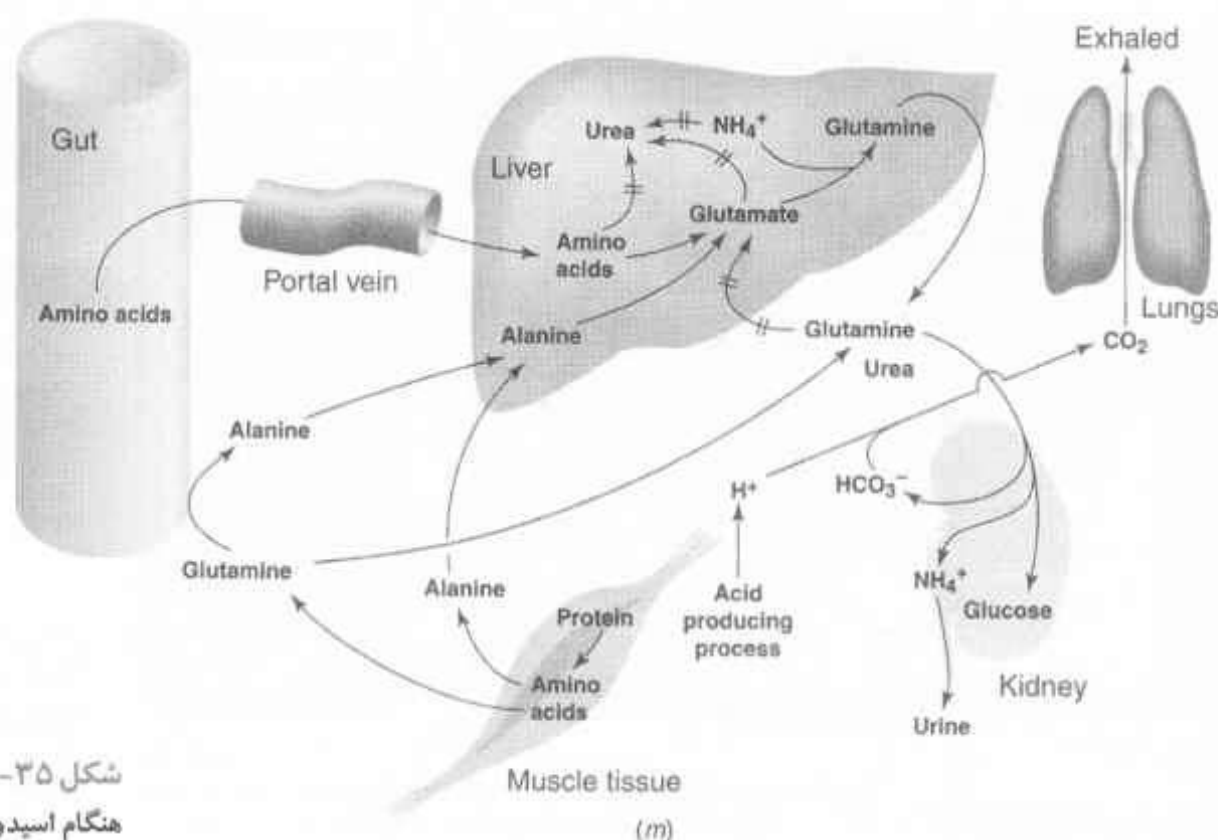


مقداری از این پروتون‌ها طی کاتابولیسم کامل اسیدهای آمینه دارای بار منفی گلوتامات و آسپاراتات مصرف می‌شود، ولی این پروتون‌ها کاملاً حذف نمی‌شوند.



لذا برای تعادل اسید-باز، لازم است پروتون‌های اضافی با میزان اکی‌والان برابر خنثی گردند. در کلیه، گلوتامین به راحتی برداشت، توسط گلوتامیناز به گلوتامات دآمین، توسط گلوتامات دهیدروژناز به طریق اکسیداتیو به α -کتوگلوটারات دآمین و توسط آنزیم‌های چرخه TCA به ملات تبدیل می‌شود که خود تولید گلوکز می‌کند. مجموع تمامی مراحل تولید خالص گلوکز و از آن مهم‌تر تولید یون‌های آمونیوم و بیکربنات را نشان می‌دهند.



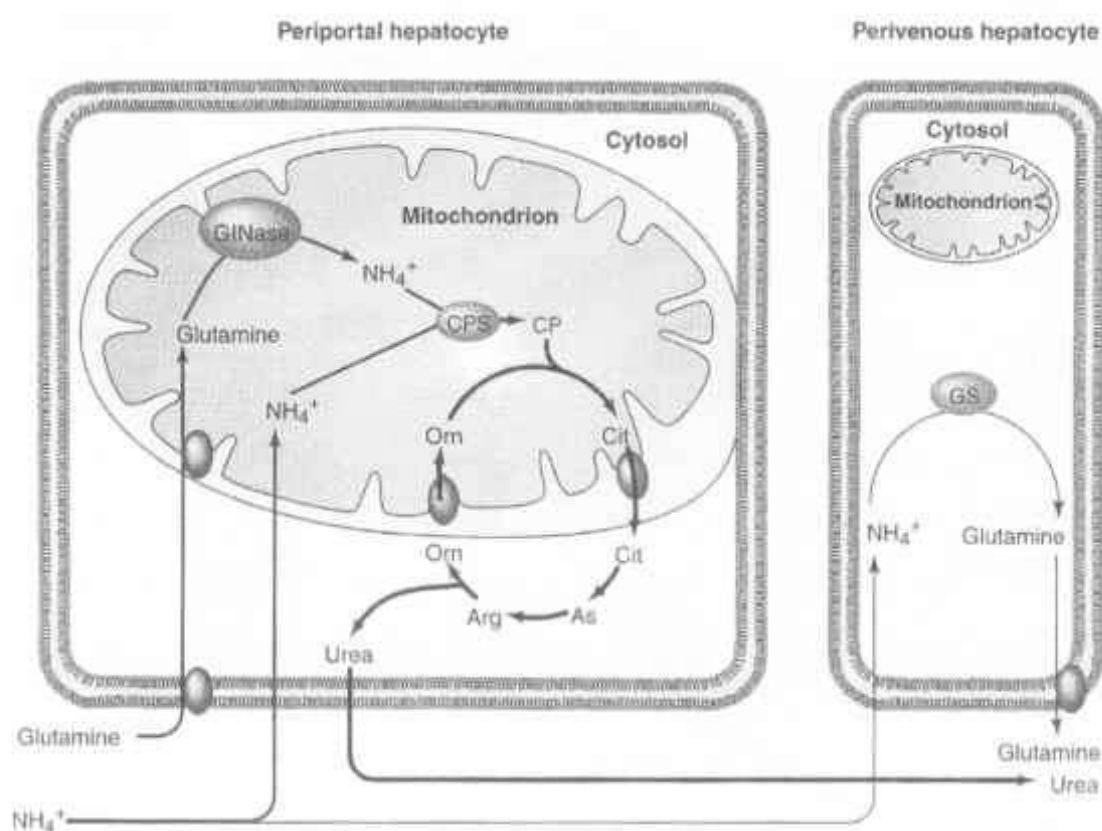


شکل ۲۱-۳۵ ارتباطات متابولیکی متقابل بافت‌ها در هنگام اسیدوز.

یون‌های آمونیوم از طریق گلوMERول‌ها فیلتره شده و وارد ادرار می‌شود، در حالی که یون‌های بیکربنات برای خنثی‌سازی پروتون‌ها به گردش خون برمی‌گردند.



CO_2 در ریه‌ها آزاد می‌شود و به موجب آن به شکل مؤثری پروتون‌های (اسید) اضافی حاصل از اکسیداسیون اسیدهای آمینه حذف می‌گردد. در اسیدوز متابولیک (شکل ۲۱-۳۵)، اسید بیشتری در بدن نسبت به حالت طبیعی تولید می‌گردد، زیرا برخی فرایندهای متابولیکی، برای مثال تولید اسید لاکتیک توسط گلیکولیز بی‌هوازی یا تولید اسید β -هیدروکسی بوتیریک توسط کتوژنز، خارج از کنترل می‌باشد. در این شرایط، گلوتامیناز کلیوی، گلوتامات دهیدروژناز، فسفوانول پیرووات کربوکسی‌کیناز و انتقال‌دهنده میتوکندریایی گلوتامین القاء شده تا سنتز گلوکز از گلوتامین توسط واکنش‌های فوق تسریع گردد. نتیجه افزایش دفع ادراری یون‌های آمونیوم و تولید بیشتر یون بیکربنات برای خنثی‌سازی اسید می‌باشد. در حالت اسیدوز متابولیک، کبد با سنتز اوره کمتر تطابق پیدا می‌کند که نتیجه آن فراهم‌سازی گلوتامین بیشتر برای کلیه است. حالت عکس در زمان آلکالوز رخ می‌دهد. سنتز اوره در کبد افزایش یافته، در حالی که سنتز گلوکز، ترشح یون آمونیوم و تولید بیکربنات توسط کلیه کاهش می‌یابد. کبد سرنوشت گلوتامین را توسط یک چرخه داخل سلولی تنظیم می‌کند که مستلزم سلول‌های کبدی اطراف ورید باب در نزدیکی شریانچه و وریدچه باب و سلول‌های کبدی زیاله‌روب دوروریدی موجود در نزدیکی وریدچه مرکزی است (شکل ۲۱-۳۶). خون از



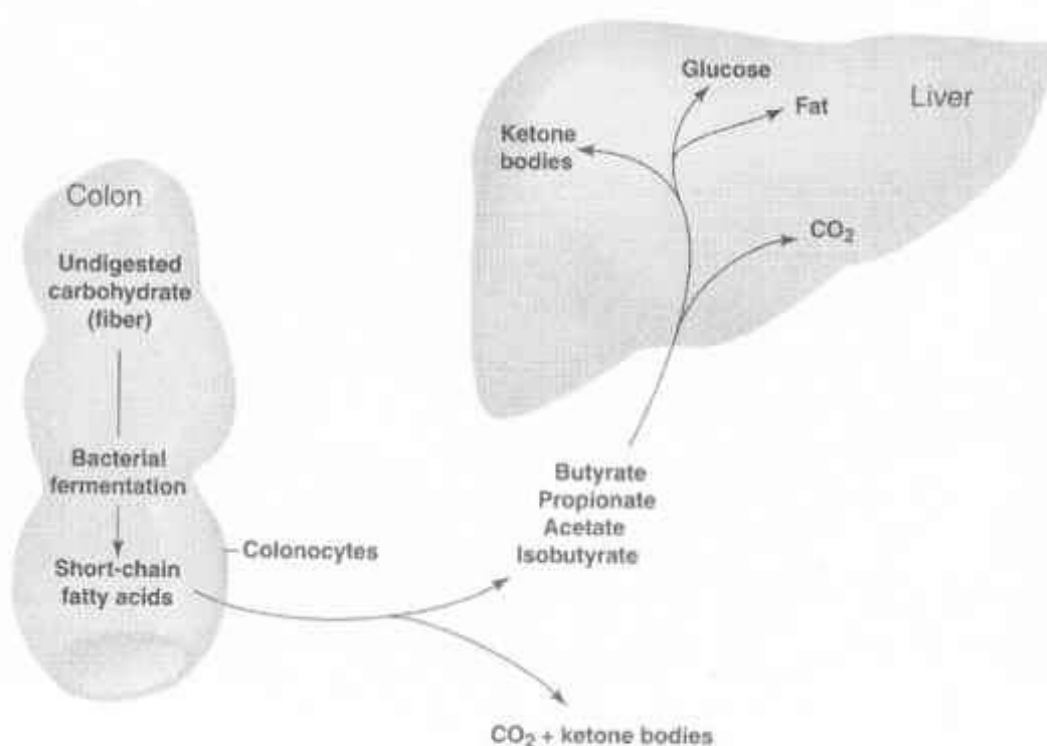
شکل ۳۶-۲۱ چرخه گلوتامین بین سلولی کبد. مخفف‌ها: GlNase = گلوتامیناز؛ GS = گلوتامین سنتتاز؛ CPS = کربامیل فسفات سنتتاز؛ CP = کربامیل فسفات؛ Cit = سیترولین؛ AS = آرژینینوسوکسینات؛ Arg = آرژینین؛ Orn = اورنیتین.

طریق شریان کبدی و ورید باب وارد کبد شده و از طریق ورید مرکزی کبد را ترک می‌کند. گلوتامیناز و آنزیم‌های چرخه اوره در سلول‌های کبدی اطراف باب متمرکز هستند، در حالی که گلوتامین سنتتاز منحصرأ در سلول‌های کبدی زیانه‌روب دوروریدی یافت می‌شود (ص ۱۰۱۴). گلوتامینی که وارد سلول‌های دوروریدی می‌شود، به یون آمونیوم برای سنتز اوره هیدرولیز می‌شود؛ لذا قسمت اعظم گلوتامین و نیتروژن آمونیاکی که وارد کبد می‌شود، به شکل اوره خارج می‌گردد. یون آمونیومی که تبدیل به اوره نمی‌شود، توسط گلوتامین سنتتاز موجود در سلول‌های کبدی دوروریدی به گلوتامین تبدیل می‌گردد.

گلوتامین قبل از اینکه دوباره وارد چرخه گلوتامین در سلول‌های کبدی دوروریدی شود، به داخل گردش خون آزاد می‌گردد. لذا در کبد، آزادسازی یون آمونیوم توسط گلوتامیناز برای سنتز اوره و مصرف آن در سنتز گلوتامین، برای حفظ میزان پایین آمونیاک خون مهم است. در اسیدوز، مقداری از گلوتامین خون از هیدرولیز کبدی فرار می‌کند، زیرا برداشت گلوتامین توسط سلول‌های کبدی و فعالیت گلوتامیناز به طور نسبی با کاهش pH خون مهار می‌شود. وقتی pH خون کاهش می‌یابد، کربامیل فسفات سنتتاز I سلول‌های کبدی دوربابی نیز فعالیت کمتری دارد که سنتز اوره را محدود می‌کند. این به سلول‌های دوروریدی اجازه تبدیل یون آمونیوم بیشتر به گلوتامین را می‌دهد و گلوتامین بیشتری را برای تولید یون بیکربنات توسط کلیه‌ها در دسترس قرار می‌دهد.

کولون

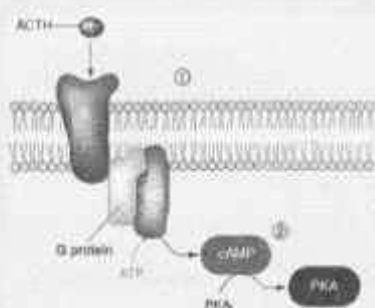
زوده کوچک از گلوتامین به عنوان منبع انرژی استفاده می‌کند، ولی کولون از اسیدهای چرب زنجیر کوتاه بوتیرات، پروپیونات، ایزوبوتیرات و استات (شکل ۳۷-۲۱) حاصل از تخمیر



شکل ۳۷-۲۱ در اثر تخمیر باکتریایی، سوخت برای سلولهای کولون تولید می‌شود.

باکتریایی اجزاء غذایی جذب نشده، غالباً کربوهیدرات‌هایی نظیر فیبر و پکتین، در مجرا استفاده می‌کند. از آنجایی که در غیر این صورت این ترکیبات از طریق مدفوع دفع خواهند شد، استفاده از آنها توسط سلول‌های کولون، راهی برای بازیافت انرژی بیشتر از منابع غذایی می‌باشد. اسیدهای چرب زنجیر کوتاه که بیش از انرژی مورد نیاز سلول‌های کولون تولید شده‌اند، برای استفاده کبدی وارد خون باب می‌شوند. جالب است که سلول‌های کولون از بوتیرات تولید اجسام کتونی کرده و آنها را برای استفاده توسط بافت‌های غیرکبدی، به داخل خون باب آزاد می‌کنند. وقتی عمل جراحی انجام می‌شود که کولون را بای‌پس می‌کند، برای مثال در ایلئوستومی، برخی بیماران دچار کولیت انحرافی^۱ می‌شوند. در برخی بیماران، محلول‌های تنقیه حاوی اسیدهای چرب زنجیر کوتاه منجر به بهبودی کولیت شده است.

1. Diversion colitis



بیوشیمی هورمون‌ها

۲۲-۱ • مقدمه ۱۱۷۴

۲۲-۲ • هورمون‌ها و سیستم آبخاری هورمونی ۱۱۷۴

۲۲-۳ • سنتز هورمون‌های پلی‌پتیدی و

مشتق از اسیدهای آمینه ۱۱۸۳

۲۲-۴ • پیام‌رسانی هورمون‌های پروتئینی ۱۱۹۳

۲۲-۵ • گیرنده غشایی هورمون‌ها ۱۲۰۱

۲۲-۶ • آبخارهای هورمونی داخل سلولی:

پروتئین کینازها ۱۲۰۶

۲۲-۷ • هورمون‌های استروئیدی ۱۲۱۶

۲۲-۸ • گیرنده هورمون‌های استروئیدی ۱۲۳۳

ارتباطات بالینی

۲۲-۱ • کم‌کاری هیپوفیز ۱۱۸۳

۲۲-۲ • بلوغ زودرس ۱۱۹۷

۲۲-۳ • کاهش فعالیت کینازی گیرنده

انسولین در دیابت قندی حاملگی

۲۲-۴ • قرص‌های ضدبارداری خوراکی ۱۲۲۹

۲۲-۵ • سندروم مینرالوکورتیکوئید اضافی

واضح ۱۲۳۶

۲۱-۶ • جهش‌گیرنده مینرالوکورتیکوئید منجر

به افزایش فشارخون و توکسمی

حاملگی می‌شود ۱۲۳۹

مفاهیم کلیدی

- آبخار هورمونی اشاره به (۱) سنتز و ترشح هورمون‌های آزادکننده اختصاصی توسط نوروئین‌های هیپوتالاموسی، (۲) اثر تحریکی هورمون‌های آزادکننده بر روی سنتز و ترشح هورمون‌های تروپیک توسط سلول‌های اختصاصی لب هیپوفیز قدامی، و (۳) اثر تحریکی هورمون‌های تروپیک در افزایش سنتز و ترشح هورمون‌های اختصاصی توسط غدد آندوکرین هدف، دارد.
- برخی ژن‌های مربوط به هورمون‌ها، پروتئین‌های بزرگی را کد می‌کنند که خود به عنوان پیش‌ساز تعدادی از پروتئین‌های کوچکتر عمل می‌کنند که فعالیت‌های هورمونی مشخص دارند. ژن‌های دیگر، چندین نسخه یک هورمون را کد می‌کنند.
- نورایی نفرین و اپی نفرین در مدولای آدرنال از تیروزین سنتز می‌شوند. سنتز هورمون‌های تیروئیدی با افزودن یُد به داخل ریشه‌های تیروزین تیروگلیبولینی صورت می‌پذیرد که در داخل مجرای فولیکول‌های غده تیروئید ذخیره شده است.
- هورمون‌های پروتئینی پیام‌های خود را از طریق اتصال به گیرنده‌های غشایی اختصاصی با تمایل بالا انتقال می‌دهند که نتیجه آن افزایش پیامبرهای دوم ثانویه داخل سلولی شامل AMP حلقوی، GMP حلقوی، اینوزیتول ۵،۴،۱-تریس فسفات، دی‌آسیل گلیسرول و فسفاتیدیل اینوزیتول ۵،۴،۱-تریس فسفات می‌باشد.
- چرخه تخمدانی در خانم‌ها توسط ترشح ضربانی و دوره‌ای هورمون آزادکننده

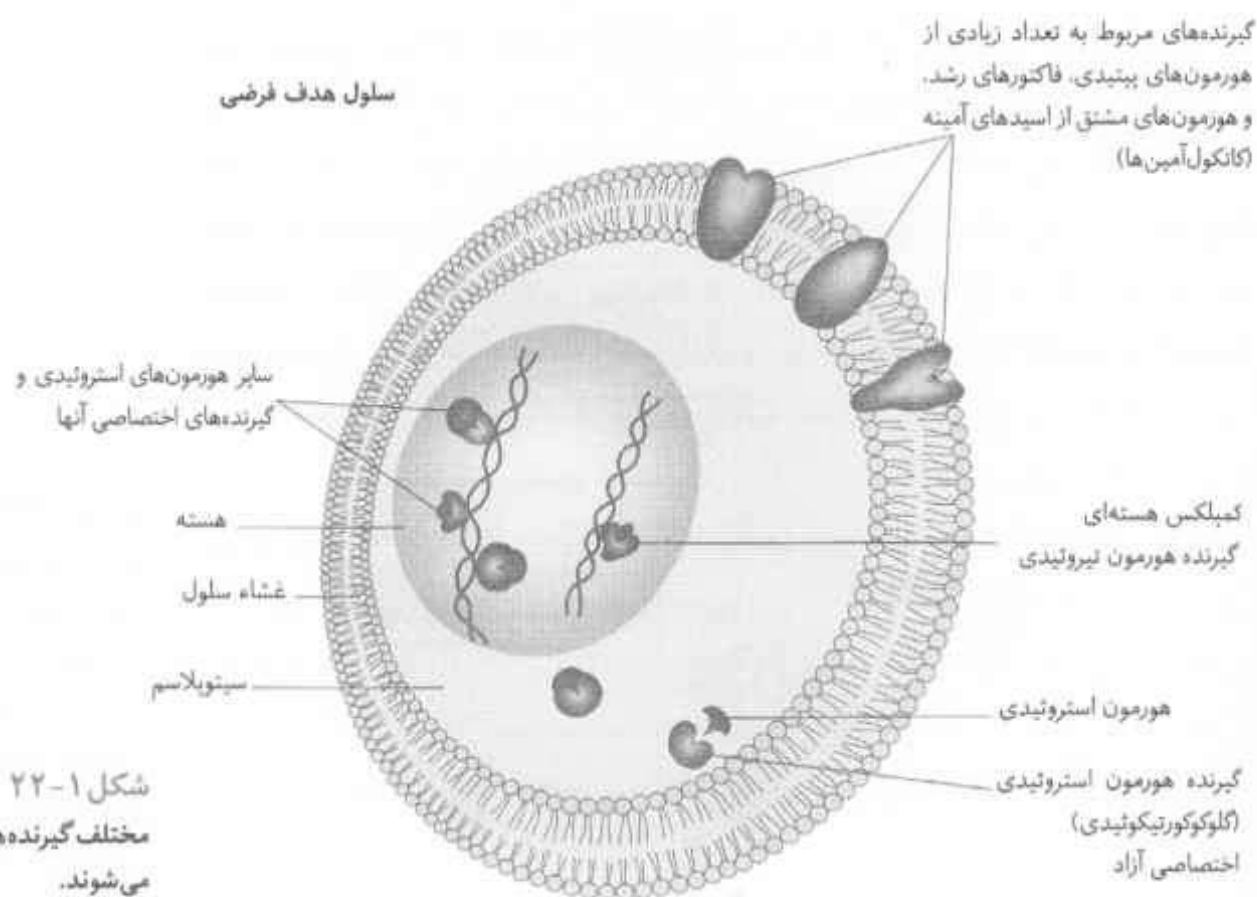
- گنادوتروپین از هیپوتالاموس کنترل می‌شود که سنتز و ترشح هر دو هورمون محرک فولیکولی و تولیدکننده جسم زرد را در هیپوفیز قدامی تحریک می‌کند.
- این هورمون‌ها سنتز تخمدانی استرادیول و پروژسترون را تحریک می‌کنند.
- بسیاری از پیامبرهای دوم سبب فعال‌سازی پروتئین کینازهای اختصاصی می‌شوند. اتصال انسولین به گیرنده خود، فعالیت خود-تیروزین کینازی را تحریک می‌کند.
- هورمون‌های استروئیدی از کلسترول مشتق شده و در کورتکس آدرنال (آلدوسترون، کورتیزول، آندروژن‌ها)، سلول‌های لیدیک بیضه‌های مردان (تستوسترون و استروژن)، و تخمدان‌های زنان (استروژن، پروژسترون و آندروژن‌ها) سنتز می‌شوند.
- اتصال هورمون‌های استروئیدی به پروتئین‌های پلاسمایی اختصاصی مانع تخریب آنها می‌شود.
- گیرنده‌های داخل سلولی هورمون‌های استروئیدی و تیروئیدی، و همچنین ویتامین D، اعضاء یک فوق‌خانواده هستند و به عنوان فاکتورهای رونویسی که توسط لیگاند فعال می‌شوند، از طریق اتصال به عناصر پاسخ به هورمون سبب افزایش رونویسی ژن می‌شوند.
- پروتئین‌های گیرنده این فوق‌خانواده سه دومن عملکردی اصلی دارند: یک دومن اتصال به لیگاند در انتهای کریوکسیل، یک دومن اتصال به DNA و یک دومن شدیداً متغیر انتهای آمینو حاوی یک ناحیه آنتی ژنی و ناحیه‌ای که فعال‌سازی رونویسی را تعدیل می‌کند.

۱-۲۲ • مقدمه

هورمون‌هایی که در این فصل به آنها می‌پردازیم، در سه گروه اصلی قرار می‌گیرند: هورمون‌های پپتیدی و پروتئینی، هورمون‌های مشتق از اسید آمینه تیروزین (هورمون‌های تیروئیدی و هورمون‌های کاتکول آمینی) و هورمون‌های استروئیدی. در مجموع این هورمون‌ها در تنظیم رشد، تمایز و عملکرد انواع وسیعی از سلول‌های هدفی نقش دارند که گیرنده‌های اختصاصی این هورمون‌ها را بیان می‌کنند. هورمون‌های پپتیدی و هورمون‌های کاتکول آمینی با گیرنده‌های سطح سلولی تعامل نموده (شکل ۱-۲۲) و پیام‌های خود را از طریق پیامبرهای دومی انتقال می‌دهند که در داخل سلول تولید می‌شوند. اتصال انسولین به گیرنده سطح سلولی خود یک فعالیت تیروزین کینازی ذاتی را فعال می‌کند. هورمون‌های استروئیدی مشتقات کلسترول هستند و شامل هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی، هورمون‌های مینرالوکورتیکوئیدی و هورمون‌های جنسی می‌باشند. هورمون‌های استروئیدی آزادانه در عرض غشاء پلاسمایی انتشار می‌یابند و به گیرنده‌های داخل سلولی متصل می‌شوند که به عنوان فاکتورهای رونویسی فعال شونده توسط لیگاند عمل می‌کنند. گیرنده‌های داخل سلولی که مربوط به تمامی هورمون‌های استروئیدی و همچنین هورمون‌های غیراستروئیدی، شامل هورمون تیروئید، متابولیت فعال ویتامین D₃ و اسید رتینوئیک می‌باشند، متعلق به فوق‌خانواده گیرنده‌های استروئیدی هستند و تشابه توالی دارند. سه دومن اصلی گیرنده استروئیدی شامل یک دومن اتصال به لیگاند در انتهای کریوکسیل، یک دومن اتصال به DNA و یک دومن ایمونوژنیک انتهای آمینو می‌باشند.

۲-۲۲ • هورمون‌ها و سیستم هورمونی آبشاری

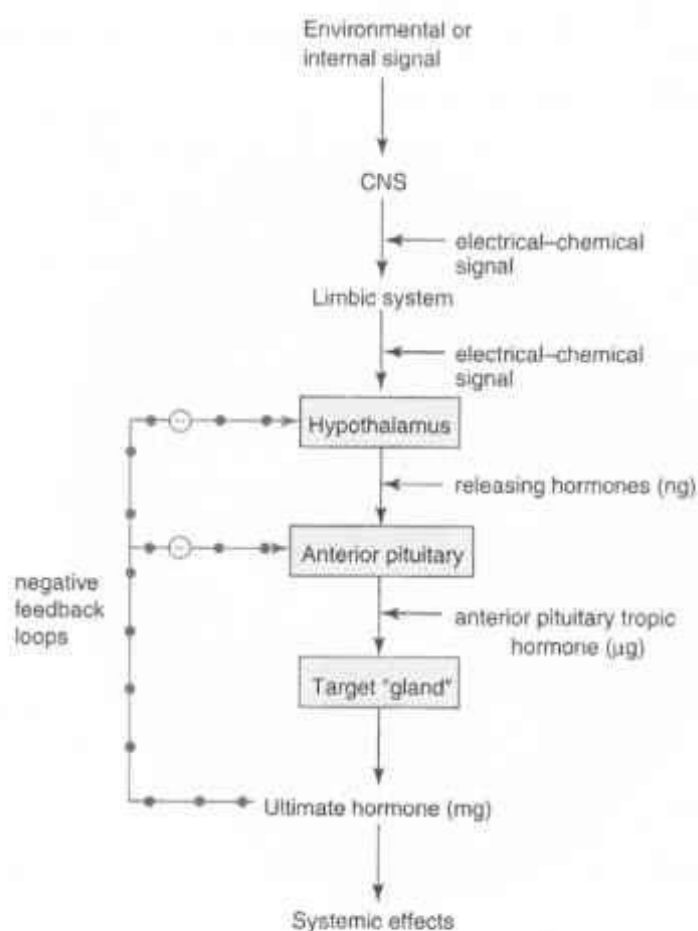
طی چند دهه اخیر تعریف هورمون بسط یافته است. سال‌های زیادی بود که هورمون‌های مترشح از غدد آندوکرین به عنوان کل هورمون‌های با اهمیت فیزیولوژیک در نظر گرفته می‌شدند. هم اکنون واژه هورمون به هر نوع ماده‌ای در یک موجود زنده اطلاق می‌شود که «پیامی» را برای ایجاد تغییر در سطح سلولی حمل می‌کند. هورمون‌های آندوکرین در یک



شکل ۲۲-۱ طرحی برای نمایش موقعیت کلاس‌های مختلف گیرنده‌های هورمونی که توسط سلول‌های هدف بیان می‌شوند.

بافت سنتز شده و از طریق گردش خون عمومی به حرکت درآمده تا به سلول‌های هدف موجود در دور دست برسند که گیرنده‌های مربوط به آن هورمون را بیان می‌کنند. هورمون‌های پاراکرین توسط یک سلول تولید شده و مسافت نسبتاً کمی را طی می‌کنند تا با گیرنده‌های مربوطه بر روی سلول مجاور تعامل کنند. هورمون‌های اتوکرین توسط سلولی تولید می‌شوند که خود آن سلول نیز هدفی برای آن هورمون‌ها است (سلول‌های مجاور نیز ممکن است هدف باشند). هورمون‌های آندوکرین اغلب پایدارتر از هورمون‌های اتوکرینی هستند که اثرات خود را در مسافت بسیار کوتاه به اجرا می‌گذارند.

سیستم‌های آبنشاری هورمونی سبب تقویت پیام‌های اختصاصی می‌شوند قبل از اینکه بر روی جزئیات هر کدام از هورمون‌ها متمرکز شویم، لازم است نگاه وسیع‌تری به سازماندهی سیستم آندوکرین و سلسله مراتب هورمونی داشته باشیم. مسیر پیام‌رسانی بسیاری از سیستم‌های هورمونی در حیوانات عالی از مغز منشاء می‌گیرد و در سلول هدف به اوج می‌رسد. شکل ۲۲-۲ توالی حوادث این آبنشار را به نمایش گذاشته است. یک محرک ممکن است از محیط خارجی و یا از داخل یک ارگانیسم منشاء گرفته و می‌تواند به صورت پتانسیل عمل، پیام شیمیایی و یا هر دو انتقال یابد. در بسیاری موارد، این پیام‌ها به سیستم لیمبیک و سپس هیپوتالاموس، هیپوفیز قدامی و غدد هدفی هدایت می‌شوند که هورمون نهایی را ترشح می‌کنند که خود بر روی سلول‌های هدف مختلف، اغلب متناسب با تعداد گیرنده‌های مربوطه‌ای که در آن سلول‌ها بیان می‌شوند، تأثیر می‌گذارند. این توالی



شکل ۲-۲۲ آبخار هورمونی پیام‌ها از CNS تا هورمون نهایی. غده هدف آخرین بافت تولیدکننده هورمون در این آبخار است که توسط هورمون مناسبی از هیپوفیز قدامی تحریک می‌شود. مثال‌ها شامل غده تیروئید، کورتکس آدرنال، تخمدان، و بیضه‌ها می‌باشند. هورمون نهایی قوس پس‌نورددی منفی را بر روی محل‌های تولید هورمون‌های واسطه در این آبخار ایجاد می‌کند. مقادیر (نانوگرم [ng] میکروگرم [μg] و میلی‌گرم [mg]) کمیت‌های نسبی هورمون آزادشده را نشان می‌دهند.

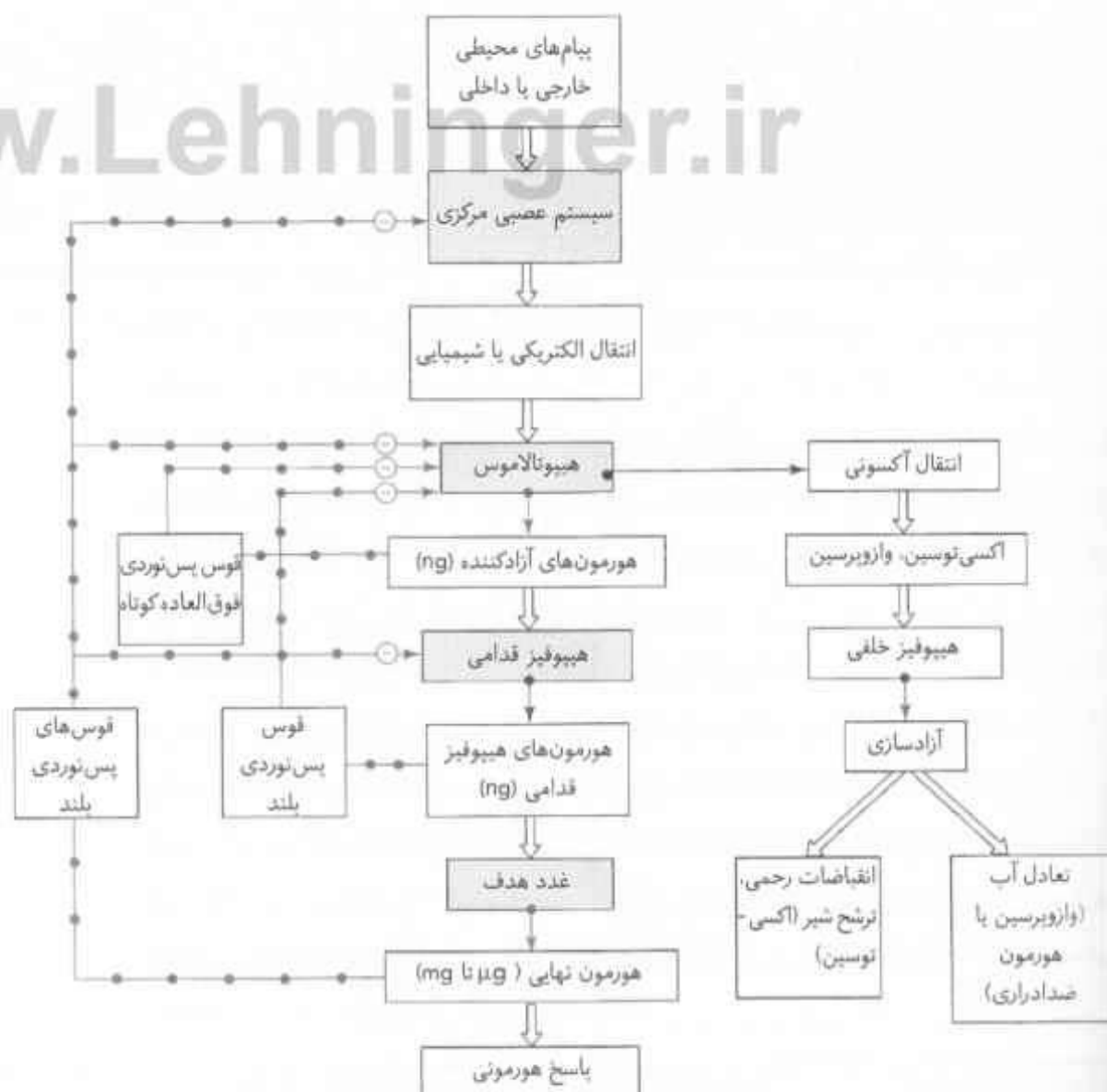
ممکن است یک آبخار واقعی باشد، زیرا نه تنها میزان هورمون تولیدی در سطوح متوالی (هیپوتالاموس، هیپوفیز قدامی و غده هدف) افزایش می‌یابد، بلکه همچنین نیمه عمر ($t_{1/2}$) هورمون‌های انتقالی از طریق خون با پیشرفت در این توالی بیشتر می‌شود.

یک هورمون اختصاصی را در نظر بگیرید که از طریق این آبخارها ترشح می‌شود. یک استرس محیطی نظیر تغییر در درجه حرارت، صدا یا تروما منجر به ارسال پیامی به ساختمان هیپوکامپ از سیستم لیمبیک برای آزادسازی مقادیر نانوگرم یک هورمون آزادکننده هیپوتالاموسی، یعنی هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)، می‌شود که نیمه - عمر آن در گردش خون چند دقیقه است. CRH از طریق سیستم باب بسته به سمت پایین و به داخل هیپوفیز قدامی می‌رود و در آنجا با اتصال به گیرنده مربوطه در غشاء سلول‌های کورتیکوتروپیک، سبب آغاز حوادث داخل سلولی می‌شود که نتیجه آن آزادسازی هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH) و β -لیپوتروپین می‌باشد. ACTH به میزان میکروگرم آزاد شده و نیمه - عمری بیش از CRH دارد. ACTH در گردش خون انتقال یافته تا به گیرنده‌های مربوطه‌ای اتصال یابد که بر روی غشاء سلول‌های موجود در ناحیه فاسیکولائای کورتکس آدرنال (غده هدف) بیان می‌شوند. در این محل، ACTH سترز و آزادسازی مقادیر میلی‌گرم هورمون استروئیدی کورتیزول را افزایش می‌دهد. نیمه - عمر کورتیزول موجود در گردش خون بیش از ACTH است. سپس کورتیزول به سلول‌های هدفی در سرتاسر بدن اتصال می‌یابد که گیرنده‌های

گلوکوکورتیکوئیدی را بیان می‌کنند. هورمون نهایی، یعنی کورتیزول، با اثر پس‌نوردی منفی بر روی سلول‌های موجود در هیپوفیز قدامی و هیپوتالاموس، سنتز و ترشح خود از کورتکس آدرنال را کاهش می‌دهد. در سطح سلول هدف، کمپلکس‌های کورتیزول-گیرنده با ایجاد پاسخ‌های رونویسی اختصاصی، در مجموع اثرات سیستماتیک کورتیزول را به وجود می‌آورند. سیستم‌های دیگر از طریق آبشارهای مشابهی عمل می‌کنند که هورمون‌های آزادکننده، هورمون‌های تروپیک هیپوفیز قدامی و هورمون‌های نهایی اختصاصی متفاوتی دارند. واضح است که تعداد سلول‌های هدفی که تحت تأثیر قرار می‌گیرند، بستگی به بیان گیرنده مربوط به هورمون‌های نهایی در آنها دارد.

یک سیستم متفاوت ولی وابسته با همکاری هورمون‌های هیپوفیز خلفی، شامل اکسی‌توسین و وازوپرسین (هورمون ضدادراری)، وجود دارد که توسط هیپوفیز خلفی ذخیره‌سازی و آزاد می‌شوند، ولی سنتز آنها در اجسام نورون‌های موجود در هیپوتالاموس به انجام می‌رسد. این سیستم در شکل ۲۲-۳ نشان داده شده است که نسخه توسعه‌یافته شکل ۲۲-۲ می‌باشد. سیستم هیپوفیز خلفی به سمت راست از هیپوتالاموس انشعاب می‌یابد. اکسی‌توسین و

شکل ۲۲-۳ سیستم‌های هورمونی زیادی نیاز به همکاری هیپوتالاموس دارند. آبشار پاسخ‌های هورمونی با یک پیام خارجی یا داخلی آغاز می‌شود، این پیام ابتدا به سیستم عصبی مرکزی (CNS) انتقال یافته و ممکن است نیاز به همکاری سیستم لیمبیک، شامل هیپوکامپ و آمیگدال، داشته باشد. این اجزاء عصب‌دهی به یک ناحیه اختصاصی در هیپوتالاموس دارند که با ترشح (مقادیر نانوگرم) یک هورمون آزادکننده اختصاصی پاسخ می‌دهد. هورمون‌های آزادکننده از طریق یک سیستم باب بسته به هیپوفیز انتقال داده شده و در آنجا سبب ترشح مقادیر میکروگرم هورمون‌های هیپوفیز قدامی می‌شوند. این هورمون‌ها از طریق مویرگ‌های موضعی روزه‌دار به گردش خون عمومی دسترسی پیدا کرده و سبب آزادسازی هورمون نهایی به مقدار روزانه در حد میکروگرم تا میلی‌گرم می‌شوند. هورمون نهایی از طریق اتصال به گیرنده‌های خود در یافت‌های هدف پاسخ نهایی خود را ایجاد می‌کند. در کل، این سیستم یک آبشار تقویت‌شونده است. در نتیجه، موجود زنده در ارتباط نزدیک با محیط خارج قرار دارد. پیکان‌های ممتد یک فرایند ترشحی را نشان می‌دهند. پیکان‌های بلندی که بر روی آنها دواپر پر و خالی وجود دارند، مسیرهای پس‌نوردی منفی را نشان می‌دهند.



جدول ۱-۲۲ • هورمون‌های آزادکننده هیپوتالاموسی^a

هورمون آزادکننده	تعداد اسیدهای آمینه موجود در ساختمان	هورمون هیپوفیز قدامی آزادشده یا مهارشده
هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH)	۳	تیروتروپین (TSH)
هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)	۱۰	هورمون‌های تولیدکننده جسم زرد و محرک فولیکولی (LH) و FSH از یک نوع سلول؛ لکوترین C4 (LTC4) نیز می‌تواند LH و FSH را با مکانیسم متفاوتی آزاد کند
فاکتور مهارکننده آزادسازی گنادوتروپین (GnRIF)	تعیین نشده است	
هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)	۴۱	ACTH، β -لیپوتروپین (β -LPH)، و مقداری β -اندورفین
آرژنینین وازوپرسین (AVP)	۹	تحریک فعالیت CRH بر آزادسازی ACTH
آنژیوتانسین II (Ang II)	۸	تحریک فعالیت CRH بر آزادسازی ACTH؛ به‌طورضعیفی ACTH را آزاد می‌کند
هورمون آزادکننده هورمون رشد (GHRH)	۴۹	آزادسازی هورمون رشد (GH)
سوماتواستاتین (هورمون مهارکننده آزادسازی هورمون رشد، GHIH)	۱۴	مهار آزادسازی هورمون رشد
پپتید هیپوتالاموسی آزادکننده گاسترین		مهار آزادسازی GH و PRL
فاکتور آزادکننده پرولاکتین (PRF)	تعیین نشده است	آزادسازی پرولاکتین (PRL)
فاکتور مهارکننده آزادسازی پرولاکتین (PIF)		شواهد جدید نشان می‌دهند که یک پپتید ممکن است آزادسازی PRL را مهار کند؛ دوپامین نیز آزادسازی PRL را مهار می‌کند و ممکن است یک PIF ثانویه باشد؛ اکسی‌توسین ممکن است مانع آزادسازی PRL شود

^a هورمون محرک - ملانوسینی (MISH) یکی از محصولات اصلی قسمت میانی هیپوفیز (شکل ۵-۲۳) در موش صحرایی است و تحت کنترل نورون‌های آمیژریک قرار دارد. انسان نیز ممکن است α -MSH را از سلول‌های قسمت میانی - مانند ترشح کند، گرچه این ساختمان از نظر آناتومیک در انسان مجزا نیست.

وازوپرسین در اجسام سلولی متفاوت نورون‌های هیپوتالاموسی سنتز می‌شوند. سنتز وازوپرسین عمدتاً در هسته سوپرااپتیک و سنتز اکسی‌توسین عمدتاً در هسته پاراونتریکولار رخ می‌دهد. آزادسازی این هورمون‌ها از هیپوفیز خلفی مستقل بوده و در پاسخ به محرک‌های متفاوتی رخ می‌دهد.

پیام‌های شدیداً اختصاصی سبب آزادسازی هورمون‌های پلی‌پپتیدی در طول آبشار می‌شوند. به همین دلیل، نورون‌های آمیژریکی^۱ که دوپامین و یا سروتونین را آزاد می‌کنند، به نورون‌هایی می‌رسند که در سنتز و ترشح هورمون‌های آزادکننده از هیپوتالاموس نقش دارند. هورمون‌های آزادکننده در جدول ۱-۲۲ خلاصه شده‌اند. نورون‌های آمیژریک به انواع مختلف پیام‌های داخلی و خارجی پاسخ می‌دهند. فعالیت آنها مسئول آزادسازی ضربانی^۲ هورمون‌هایی نظیر هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) و آزادسازی دوره‌ای ریتمیک^۳ هورمون‌هایی نظیر کورتیزول است.

1. Vminergic neurons

2. Pulsatile release

3. Rhythmic cyclic release

یکی از خصوصیات برجسته آبشار هورمونی (شکل ۳-۲۲)، اثر پس‌نورد منفی است که در زمانی عمل می‌کند که هورمون نهایی به مقادیر بالای کافی ترشح شده است. در قوس پس‌نوردی بلند، هورمون نهایی به گیرنده مربوطه در و یا بر روی سلول‌های هیپوفیز قدامی، هیپوتالاموس و CNS اتصال یافته و مانع سنتز و ترشح بیشتر هورمون‌های آزادکننده می‌شود. در قوس پس‌نوردی کوتاه، هورمون تروپیک هیپوفیزی از طریق یک گیرنده مرتبط، اثر پس‌نوردی منفی را بر روی هیپوتالاموس به وجود می‌آورد. در قوس‌های پس‌نوردی فوق‌العاده کوتاه^۱، فاکتور آزادکننده هیپوتالاموسی با اثر پس‌نوردی بر روی هیپوتالاموس مانع ترشح بیشتر خود می‌شود.

هورمون‌های پلی‌پتیدی اصلی و فعالیت‌های آنها

به دلیل آنکه ارتباطات سلولی بسیار اختصاصی است، تعجب‌آور نیست که هورمون‌های متعددی در بدن وجود دارند و هورمون‌های جدیدی نیز در حال کشف هستند. جدول ۲-۲۲ برخی هورمون‌های پلی‌پتیدی اصلی و فعالیت‌های آنها را فهرست کرده است و نشان می‌دهد که بسیاری از هورمون‌ها سبب آزادسازی هورمون‌های دیگر می‌شوند. این به خصوص همان حالتی است که برای سیستم‌های آبشاری هورمونی نظیر انواع نمایش داده شده در اشکال ۲-۲۲ و ۳-۲۲ وجود دارد.

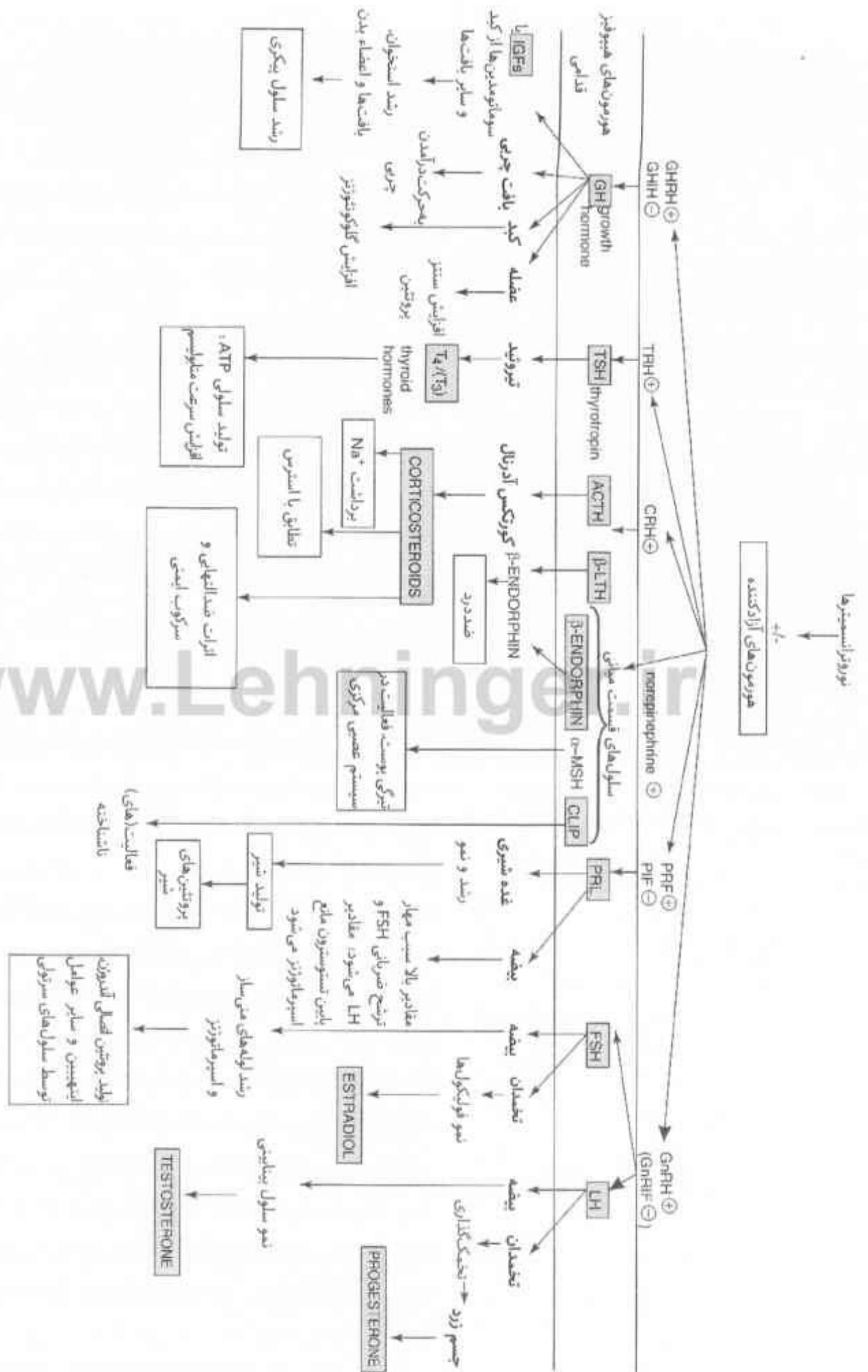
www.Lehninger.ir هورمون‌های پلی‌پتیدی هیپوفیز قدامی

هورمون‌های پلی‌پتیدی هیپوفیز قدامی همراه با هورمون‌های کنترل‌کننده آزادسازی آنها از هیپوتالاموس در شکل ۴-۲۲ نشان داده شده‌اند. هورمون‌های اصلی شامل هورمون رشد (GH)، تیروتروپین یا هورمون محرک تیروئید (TSH)، β -اندورفین (از سلول‌های قسمت میانی - مانند^۲)، α -MSH (از سلول‌های قسمت میانی - مانند)، β -MSH (از سلول‌های قسمت میانی - مانند)، پپتید حدوداً کورتیکوتروپین - مانند^۳ (CLIP؛ از سلول‌های قسمت میانی - مانند)، پرولاکتین (PRL)، هورمون محرک فولیکولی (FSH) و هورمون تولیدکننده جسم زرد (LH) می‌باشند. به غیر از TSH، FSH، LH که دیمرهایی با یک زیرواحد α - مشابه یا یکسان هستند، سایر این هورمون‌ها شامل یک زنجیر پلی‌پتیدی می‌باشند. از آنجایی که لب میانی هیپوفیز در انسان رشد پیدا نکرده است، مقادیر α - و β -MSH آزاد موجود در گردش خون نسبتاً کم می‌باشد. قابل توجه است، به خصوص در انسان، که گیرنده‌های MSH توسط ACTH شناسایی و فعال می‌شوند، زیرا ۱۳ اسید آمینه ابتدایی ACTH حاوی توالی α -MSH است. به همین دلیل ACTH ممکن است یک عامل مهم در ایجاد رنگدانه در پوست باشد و ممکن است اهمیت آن، به خصوص در حالاتی که مقادیر خونی ACTH بالا است، از MSH بیشتر باشد. عوارض بالینی کم‌کاری هیپوفیز در ارتباط بالینی ۱-۲۲ آورده شده است.

1. Ultra-short

2. Pars intermedia-like cells

3. Corticotropin-like intermediary peptide



شکل ۴-۲۲ مروری بر هورمون‌های هیپوفیز قدامی همراه با هورمون‌های آزادکننده هیپوتالاموسی و فعالیت‌های آنها •

جدول ۲-۲۲ • هورمون‌های پلی‌پپتیدی مهم موجود در بدن و فعالیت‌های مربوطه

منشاء	هورمون	فعالیت
هیپوتالاموس	هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH)	عمل بر روی تیروتروپ برای آزادسازی TSH
	هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH)	عمل بر روی گنادوتروپ برای آزادسازی LH و FSH از یک سلول
	هورمون آزادکننده هورمون رشد یا سوماتوکترین (GRH)	عمل بر روی سوماتوتروپ برای آزادسازی GH
	هورمون مهارکننده آزادسازی هورمون رشد یا سوماتواستاتین (GIH)	عمل بر روی سوماتوتروپ برای مهار آزادسازی GH
هیپوفیز قدامی	هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)	عمل بر روی کورتیکوتروپ برای آزادسازی ACTH و β -لیپوتروپین آنژیوتانسین II و وازوپرسین سبب تحریک عمل CRH در آزادسازی ACTH می‌شوند
	فاکتور آزادکننده پرولاکتین (PRF) (به‌خوبی شناسایی نشده است)	عمل بر روی لاکتوتروپ برای آزادسازی PRL
	فاکتور مهارکننده آزادسازی پرولاکتین (PIF) (به‌خوبی شناسایی نشده است؛ ممکن است یک هورمون پپتیدی تحت کنترل دوپامین یا ممکن است خود دوپامین باشد)	عمل بر روی لاکتوتروپ برای مهار آزادسازی PRL
	تیروتروپین (TSH)	عمل بر روی سلول‌های فولیکول تیروئید برای آزادسازی T_4 (T_3)
هورمون‌های غده نهایی	هورمون تولیدکننده جسم زرد (LH) (گنادوتروپین جفتی انسان، hCG، هورمون مشابهی از جفت است)	عمل بر روی سلول‌های لیدیک بیضه‌ها برای افزایش سنتز و آزادسازی تستوسترون، عمل بر روی جسم زرد تخمدان برای افزایش تولید و آزادسازی پروژسترون
	هورمون محرک فولیکولی (FSH)	عمل بر روی سلول‌های سرتولی لوله منی‌ساز برای افزایش ترشح پروتئین اتصالی آندروژن (ABP) و افزایش تولید استرادیول از تستوسترون؛ عمل بر روی فولیکول‌های تخمدانی برای تحریک بلوغ تخمک و تولید استرادیول
	هورمون رشد (GH)	عمل بر روی انواع مختلف سلول‌ها برای تولید IGFs (یا سوماتومدین‌ها)، رشد سلول، و رشد استخوان
	هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH) β -اندورفین پرولاکتین (PRL)	عمل بر روی سلول‌ها در کورتکس آدرنال برای افزایش تولید و ترشح کورتیزول عمل بر روی سلول‌ها و نورون‌ها برای تولید اثرات ضد درد و اثرات دیگر عمل بر روی غده پستانی در جهت تمایز سلول‌های ترشحی (همراه با سایر هورمون‌ها) و برای تحریک سنتز اجزاء شیر
هورمون‌های غده نهایی	هورمون محرک ملانوسیتی (MSH)	عمل بر روی سلول‌های پوست در جهت توزیع ملانین (تیره‌شدن پوست)
	فاکتورهای رشد انسولین - مانند (IGF)	پاسخ به GH و تولید اثرات رشد از طریق تحریک میتوز سلولی
سلول‌های گرانولوزای تخمدان؛ سلول‌های سرتولی بیضه	هورمون تیروئید (T_4 / T_3) (هورمون مشتق از اسید آمینه) پپتیدهای اوپیوئیدی	پاسخ به TSH و تحریک اکسیداسیون در بسیاری از سلول‌ها ممکن است به‌عنوان محصولات تجزیه γ -لیپوتروپین یا β -اندورفین یا از محصولات زنی اختصاصی تولید شوند؛ می‌توانند به CRH یا دوپامین پاسخ دهند و ممکن است اثر ضد درد و اثرات دیگر داشته باشند.
	اینهیبین	تحریک سنتز استروئیدها در تخمدان‌ها و بیضه‌ها؛ تنظیم ترشح FSH از هیپوفیز قدامی. شکل دوم اینهیبین (اکتیون) ممکن است ترشح FSH را تحریک کند.

ادامه

جدول ۲-۲۲ • (ادامه)

منشاء	هورمون	فعالیت
لوب میانی غده هیپوفیز	پپتید حد واسط کورتیکوتروپین - مانند (CLIP)	حاصل تخریب ACTH در بخش میانی هیپوفیز؛ ممکن است یک تعدیل کننده داخلی فعالیت آگزوکترین پانکراس باشد
هورمون های پپتیدی که به پیام هایی غیر از هورمون های هیپوفیز قدامی پاسخ می دهند	آرژنینین وازوپرسین (AVP)؛ هورمون ضداداری، (ADH)	به افزایش فعالیت اسمورسپتور پاسخ می دهد که $[Na^+]$ خارج سلولی را حس می کند؛ سبب افزایش بازجذب آب از توبول دیستال کلیه می شود
سلول های β پانکراس در پاسخ ها به گلوکز و اجزاء دیگر خون	انسولین	پاسخ به رفلکس مکیدن و استرادیول؛ در زن شیرده سبب جریان یا خروج شیر می شود، در انقباضات رحمی در زمان زایمان نقش دارد؛ فاکتور لوتئولیتیک تولیدی توسط جسم زرد؛ کاهش سنتز استروئید در بیضه ها
سلول های α پانکراس در پاسخ ها به گلوکز و اجزاء دیگر خون	گلوکاگون	افزایش مصرف بافتی گلوکز
مشتق از آنژیوتانسینون با عمل ها	آنژیوتانسین II و III (AII و AIII)	کاهش مصرف بافتی گلوکز برای افزایش گلوکز خون
آزادسازی از دهلیزها در پاسخ به حجم بالای خون؛ تحت تنظیم سایر هورمون ها	فاکتور دهلیزی دفع کننده سدیم (ANF یا آنژیوپیتین)	رئین در ابتدا به کاهش حجم خون با کاهش $[Na^+]$ در ماکولا دنسای کلیه پاسخ می دهد. AII/AIII لایه خارجی کورتکس آدرنال را در جهت مستر و آزادسازی آلدوسترون تحریک می کند
تولیدی در پلاسما، روده و سایرها	برادی کینین	عمل بر روی سلول های کورتکس آدرنال در جهت کاهش آزادسازی آلدوسترون؛ اثرات دیگری نیز دارد
هیپوتالاموس و مخاط روده	نوروتنسن	تعدیل اتساع عروقی وسیع منتهی به کاهش فشارخون
هیپوتالاموس، CNS، و روده	ماده P	اثر بر روده؛ ممکن است فعالیت های نوروترانسمیتری داشته باشد
اعصاب و سلول های آندوکترین ها	بومیزین (پپتید آزادکننده گاسترین معادل آن در پستانداران است)	انتقال درد؛ افزایش انقباضات عضله صاف مجرای GI
آنتروم معده	گاسترین	افزایش ترشح اسید معده
دوازده در مقادیر pH کمتر از ۴/۵	سکرتین	تحریک انقباض کیسه صفرا، و جریان صفرا؛ افزایش ترشح آنزیم های پانکراس
هیپوتالاموس و مجرای گوارش	پپتید رگی - روده ای (VIP)	افزایش ترشح اسید معده و پپسین
کلیه	اریتروپویتین	تحریک سلول های آسینار پانکراس برای آزادسازی بیکربنات و آب جهت افزایش pH دوازده
جسم زرد تخمدان	ریلکسین	عمل به عنوان نوروترانسمیتر در سیستم عصبی خودکار محیطی؛ عضلات صاف را شکل می کند؛ ترشح آب و الکترولیت ها را از پانکراس و روده افزایش می دهد
غده بزاقی	لاکتوژن جفتی انسان (hPL)	عمل بر روی مغز استخوان برای تمایز نهایی و شروع سنتز هموگلوبین
	فاکتور رشد اپیدرمی	مهار انقباضات میومتر؛ شل نمودن لیگامان های لگنی و افزایش اتساع سرویکس همانند PRL و GH عمل می کند
		میتوزنیک؛ تکثیر انواع مختلف سلول های اپیدرمی و اپی تلیال را تحریک می کند

ادامه

جدول ۲-۲۲ • (ادامه)

منشاء	هورمون	فعالیت
تیموس	تیموپوتین (α -تیموزین)	تحریک فاگوسیتوز؛ تحریک تمایز پیش‌سازها به سلول‌های T صلاحیت‌دار ایمنی
سلول‌های C پارافولیکولی غده تیروئید	کلسی‌تونین (CT)	کلسیم سرم را پایین می‌آورد
غده پاراتیروئید	هورمون پاراتیروئید (PTH)	تحریک جذب استخوانی؛ تحریک دفع کلیوی فسفات؛ افزایش کلسیم سرم
سلول‌های آندوتلیال عروق خونی	آندوتلین	انقباض عروقی



ارتباط بالینی ۱-۲۲

کم‌کاری هیپوفیز

ریخ دهد، احتمال دارد منجر به یک وضعیت تهدیدکننده-حیات شود که در آن پزشک می‌بایست وسعت کاهش هر کدام از هورمون‌های هیپوفیز، به‌خصوص ACTH، را تعیین کند. هورمون‌های هیپوفیز خلفی، شامل اکسی-توسین و وازوپرسین، نیز ممکن است کاهش یابند که نتیجه آن افزایش دفع ادرار (کمبود وازوپرسین) می‌باشد که می‌بایست مورد توجه قرار گیرد. کم‌کاری کلی هیپوفیز همچنین می‌تواند منجر به افزایش حساسیت عمل انسولین شود، زیرا کاهش ترشح آنتاگونیست‌های انسولین، شامل هورمون رشد و کورتیزول، منجر به هیپوگلیسمی می‌شود. درمان معمول شامل تجویز هورمون‌های عضو انتهایی، نظیر هورمون تیروئید، کورتیزول، هورمون‌های جنسی و پروژستین می‌باشد؛ در مورد بیماران خانم، حفظ چرخه ماهیانه ضروری است. این هورمون‌ها را می‌توان به راحتی به شکل خوراکی تجویز نمود. کمبود هورمون رشد مشکلی در بالغین ایجاد نمی‌کند، ولی در بچه‌های در حال رشد می‌تواند یک مشکل جدی باشد. بیمارانی که از کم‌کاری کلی هیپوفیز رنج می‌برند می‌بایست یاد بگیرند که افزایش مورد نیاز به کورتیزول را در شرایط استرس‌زا پیش‌بینی کنند. خوشبختانه این بیماران معمولاً در یک شرایط منطقاً خوبی حفظ می‌شوند.

هیپوتالاموس توسط یک ساقه ظریف حاوی سیستم باب به هیپوفیز قدامی متصل است و از طریق این ساقه هورمون‌های آزادکننده‌ای که از هیپوتالاموس ترشح می‌شوند، به سلول‌های هیپوفیز قدامی دسترسی پیدا می‌کنند. در غشاء پلاسمایی این سلول‌ها، گیرنده‌های اختصاصی برای هورمون‌های آزادکننده قرار دارند. در اکثر موارد، سلول‌های مختلف گیرنده‌های متفاوتی را برای هورمون‌های آزادکننده بیان می‌کنند. این ارتباط بین هیپوتالاموس و هیپوفیز قدامی ممکن است به دلیل ترشح یا وجود تومور قطع شود. ترشح ممکن است در حوادث رانندگی و یا سایر حوادث آسیب‌رسان موضعی رخ دهد که نتیجه آن می‌تواند قطع ساقه و جلوگیری از رسیدن هورمون‌های آزادکننده به سلول‌های هدف خود در هیپوفیز قدامی باشد. در این صورت، سلول‌های هیپوفیز قدامی دیگر پیام‌های مربوط به آزادسازی هورمون‌های هیپوفیزی را دریافت نمی‌کنند. پان‌هیپوپیتوتارسم^۱ (کم‌کاری کلی هیپوفیز) واژه‌ای است که برای بیان کمبود کلی هورمون‌های هیپوفیز قدامی از آن استفاده می‌شود. در حالت وجود تومور غده هیپوفیز، تمامی هورمون‌های هیپوفیز قدامی ممکن است به یک میزان کاهش نیابند و یا ممکن است ترشح برخی از آنها زودتر از بقیه ناپدید شود. لذا علائم پان‌هیپوپیتوتارسم اغلب به آهستگی ایجاد می‌شود. در هر صورت، وقتی کم‌کاری هیپوفیزی

1. Panhypopituitarism

۲۲-۳ • سنتز هورمون‌های پلی‌پتیدی و مشتق از اسیدهای آمینه

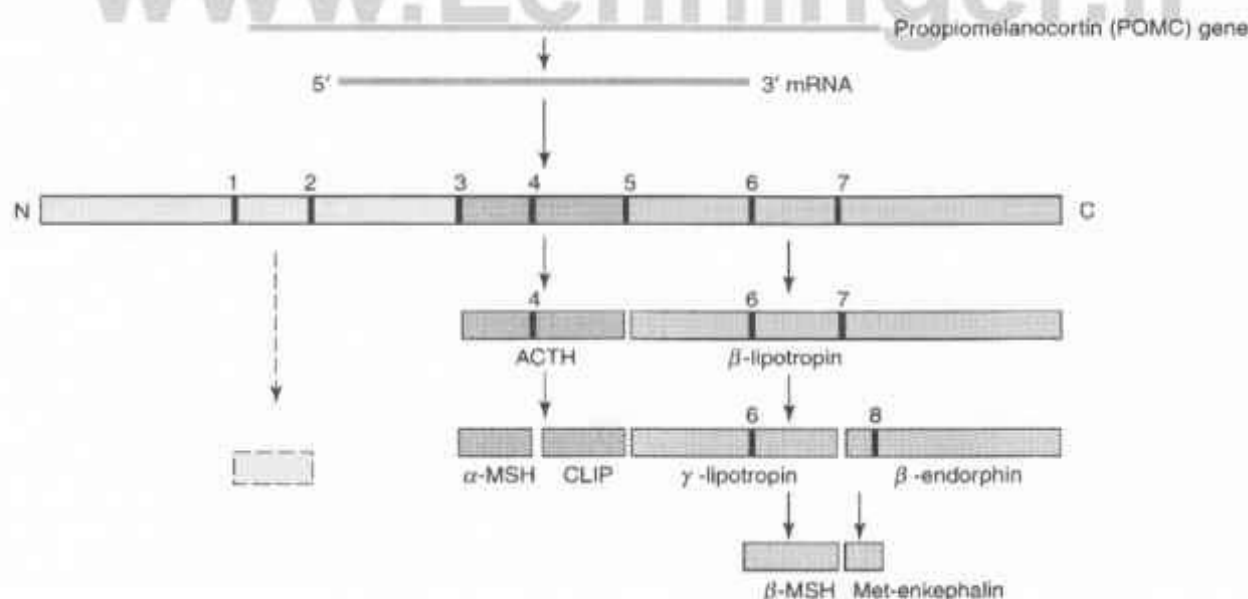
هورمون‌های پلی‌پتیدی: ژن‌های کدکننده

ژن‌های مربوط به هورمون‌های پلی‌پتیدی حاوی توالی کدکننده برای هورمون و عناصر کنترلی فرادست ژن ساختمانی هستند. در برخی موارد، بیش از یک هورمون توسط یک ژن کد می‌شود. برای مثال، پروایپوملانوکورتین حداقل ۹ هورمون پتیدی را از یک محصول ژنی

تولید می‌کند. همان‌طور که در مورد بسیاری از هورمون‌های پروتئینی دیگر دیده می‌شود، هم هورمون ضدادراری (ADH، وازوپرسین) و هم اکسی‌توسین به شکل پره‌هورمون ستر می‌شوند. پره‌هورمون‌های تولیدی حاوی قطعاتی تحت عنوان نوروفیزین هستند که در هنگام انتقال به هیپوفیز قدامی جدا می‌شود. در هنگام ترشح، مقادیر برابر هورمون و نوروفیزین آن وارد گردش خون می‌شوند. این نوروفیزین‌ها هیچ فعالیت فیزیولوژیکی شناخته‌شده‌ای ندارند.

پرواپیوملانوکورتین پیش‌سازی برای هورمون‌های متعدد است

پرواپیوملانوکورتین پیش‌ساز چندین هورمون است که عبارتند از ACTH، β -لیپوتروپین، γ -لیپوتروپین، α -MSH، γ -MSH، CLIP و β -اندورفین به همراه β -MSH و انکفالین‌های بالقوه. (شکل ۵-۲۲) تمامی این هورمون‌ها به‌طور همزمان در یک نوع سلول بیان نمی‌شوند، ولی در سلول‌های مجزا براساس محتوای پروتئازهای اختصاصی، کنترل‌های متابولیکی و تنظیم‌کننده‌های موجود در آنها، تولید می‌گردند. لذا در حالی که پرواپیوملانوکورتین در هر دو کورتیکوتروپ‌های هیپوفیز قدامی و سلول‌های قسمت میانی بیان می‌شود، محرک‌ها و محصولات آنها متفاوت هستند (جدول ۳-۲۲). قسمت میانی یک ساختمان آناتومیکی مجزا است که در برخی گونه‌ها نظیر موش صحرایی بین هیپوفیز قدامی و خلفی وجود دارد (شکل ۶-۲۲). در انسان با وجود اینکه قسمت میانی یک ساختمان آناتومیکی مجزا



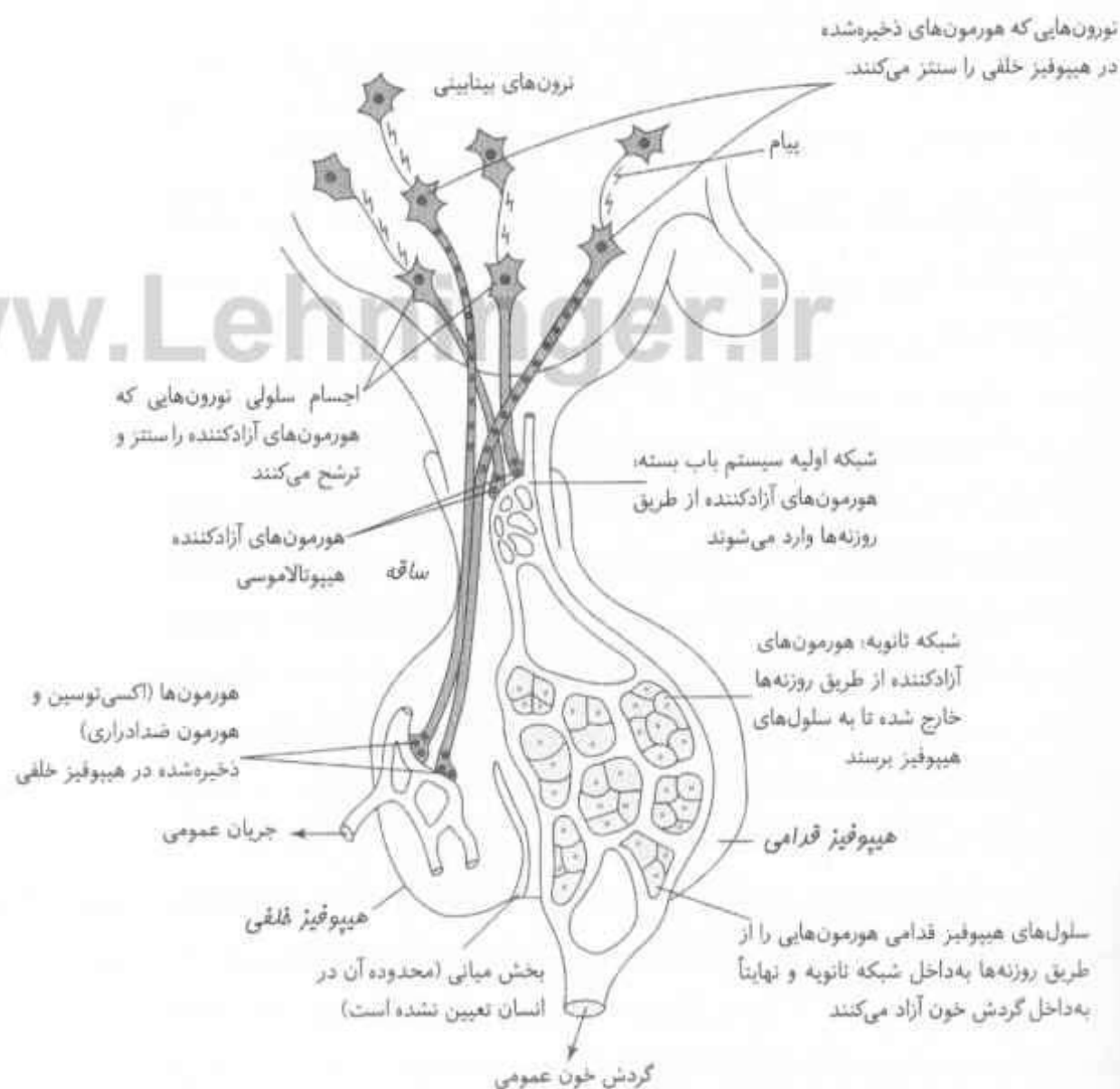
شکل ۵-۲۲ پرواپیوملانوکورتین پلی‌پپتیدی است که توسط یک زن کد می‌شود. میله‌های عمودی تیره محل تجزیه پروتئولیتیک را نشان می‌دهند. این محل‌های تجزیه شامل Arg-Lys، Lys-Arg یا Lys-Lys هستند. ریشه‌های اسید آمینه مجاور نیز ممکن است تا حدودی در ویژگی نقش داشته باشند. در هیپوفیز قدامی، آنزیم‌ها محل‌های ۳ و ۵ را شکسته و محصولات اصلی، شامل ACTH و β -لیپوتروپین، را آزاد می‌کنند. در قسمت میانی، به‌خصوص در مهره‌داران پست‌تر از انسان، این محصولات در محل‌های ۴، ۶ و ۷ بیشتر تجزیه شده تا α -MSH،

CLIP، γ -لیپوتروپین، و β -اندورفین آزاد شوند. مقداری از β -لیپوتروپین ممکن است بیشتر تجزیه شده و تولید β -اندورفین کند. هیپوفیز قدامی تحت کنترل مثبت CRH و محرک آن، آرژنین وازوپرسین (AVP)، و آنژیوتانسین II قرار دارد. AVP به تنهایی سبب آزادسازی ACTH نمی‌شود، ولی آزادسازی CRH در این فرایند را افزایش می‌دهد. هیپوفیز میانی تحت کنترل مثبت نورایی نفرین قرار دارد. β -اندورفین همچنین حاوی یک پنتاپپتید، انکفالین، است که می‌تواند آزاد شود (هیدرولیز در محل ۸).

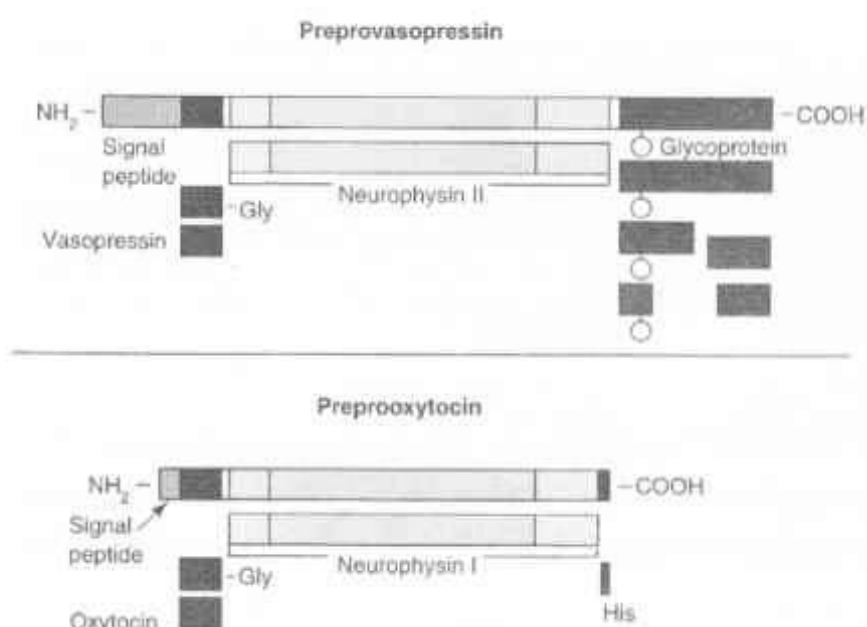
جدول ۲۲-۳ • خلاصه‌ای از محرک‌ها و محصولات پروایوپیوملانوکورتین^a

نوع سلول	کورتیکوتروف	بخش میانی
محرک	CRH(+), (کورتیزول (-))	دوپامین (-)
محرک فرعی	AVP, AII	
محصولات فرعی	ACTH, β -لیپوتروپین (β -اندورفین)	α -MSH, CLIP γ -لیپوتروپین β -اندورفین

^a CRH، هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین؛ AVP، آروژنین وازوپرسین؛ AII، آنژیوتانسین II، ACTH، آدرنوکورتیکوتروپین؛ α -MSH، هورمون محرک ملانوسیتی؛ CLIP، پپتید کورتیکوتروپین-مانند بخش میانی. توجه: با وجود اینکه سلول‌های بخش میانی در غده هیپوفیز انسانی وجود دارند، ولی لوب مجزایی را شامل نمی‌شوند.



شکل ۲۲-۶ ارتباط آناتومیکی بین هیپوتالاموس و غده هیپوفیز. شبکه عروقی اصلی یک شبکه اولیه است که هورمون‌های آزادکننده از طریق روزنه‌هایی وارد آن می‌شوند. شبکه ثانویه در هیپوفیز قدامی است که در آن هورمون‌های آزادکننده به خارج روزنه‌ها انتقال یافته تا با سلول‌های هدف هیپوفیز قدامی تعامل کنند. هورمون‌های آزادکننده هیپوتالاموسی منجر به ترشح هورمون‌های هیپوفیز قدامی می‌شوند که وارد گردش خون عمومی می‌گردند.



شکل ۷-۲۲ پره‌پرووازوپرسین و پره‌پرواکسی‌توسین. برای هر پیش‌ساز، بلوغ پروتئولیتیکی از بالا به پایین پیشرفت می‌کند. سازماندهی محصولات ترجمه ژن در هر دو مشابه است به غیر از این که یک گلیکوپروتئین در پیش‌ساز وازوپرسین در ناحیه انتهای کربوکسیل وجود دارد. میله‌های نارنجی نوروفیزین، نواحی اسید آمینه‌ای حفظ‌شده را نشان می‌دهند؛ میله‌های خاکستری انتهاهای کربوکسیل و آمینوی متغیر را نشان می‌دهند.

نیست، برخی سلول‌های قسمت میانی - مانند باقیمانده ممکن است در موقعیت مشابه وجود داشته باشند.

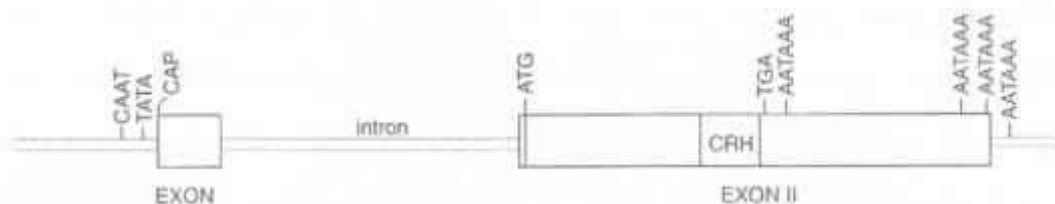
ژن‌های مربوط به هورمون‌های پلی‌پپتیدی ممکن است پپتیدهای دیگری را کد کنند

ژن‌های دیگری که بیش از یک پپتید را کد می‌کنند، شامل انواع مربوط به وازوپرسین و اکسی‌توسین به همراه نوروفیزین‌های مربوطه می‌باشند. وازوپرسین، نوروفیزین II و گلیکوپروتئینی با فعالیت ناشناخته از پیش‌ساز وازوپرسین آزاد می‌شوند. وضعیت مشابهی در خصوص اکسی‌توسین و نوروفیزین I وجود دارد، به غیر از اینکه گلیکوپروتئینی آزاد نمی‌شود (شکل ۷-۲۲). در پاسخ به محرک‌های بارورسپتورها و اسمورسپتورها که به ترتیب کاهش فشار خون یا افزایش غلظت یون سدیم خارج سلولی را احساس می‌کنند، وازوپرسین و نوروفیزین II با یکدیگر آزاد می‌شوند. در پاسخ به مکیدن کودک شیرخوار در زنان شیرده یا به عنوان قسمتی از یک رفلکس شرطی مثلاً در هنگامی که مادر صدای گریه طفل خود را می‌شنود، آزادسازی همزمان اکسی‌توسین و نوروفیزین I رخ می‌دهد. اکسی‌توسین به خاطر اثر خود در جاری شدن شیر در زنان شیرده به خوبی شناخته شده می‌باشد. با وجود اینکه در انسان اکسی‌توسین مادر احتمالاً در شروع زایمان نقشی ندارد، ولی ممکن است به حفظ زایمان کمک کند. اکسی‌توسین جنینی می‌تواند در شروع زایمان نقش داشته باشد. هورمون‌های پلی‌پپتیدی دیگر توسط ژنی کد می‌شوند که پروتئین یا هورمون دیگری را کد نمی‌کند. ژن کدکننده دکاپپتید GnRH نمونه‌ای از این ژن‌ها است. به نظر می‌رسد این ژن در سمت چپ ژن مربوط به پپتید مرتبط با GnRH¹ (GAP) قرار دارد که ممکن است قادر به مهار آزادسازی پرولاکتین باشد. لذا به نظر می‌رسد GnRH و فاکتور مهارکننده آزادسازی پرولاکتین² (GAP) با یکدیگر توسط سلول‌های هیپوتالاموسی یکسانی ترشح

1. GnRH-associated peptide

2. Prolactin releasing-inhibitory factor

شکل ۸-۲۲ توالی اسید نوکلئیکی ژن‌های proCRH موش صحرایی. نمایش شماتیک ژن proCRH موش صحرایی. اگرزونها به شکل بلوک و اینترون‌ها با دو خط نشان داده شده‌اند. توالی TATA و CAAT. یک جایگاه نوظهور کلاهک، ATG شروع ترجمه، TGA خاتمه ترجمه، و پیام‌های (AATAAA) افزودن پلی (A) نشان داده شده‌اند. موقعیت پپتید CRH با CRH نشان داده شده است.



می‌شوند، ولی با یکدیگر کد نمی‌گردند. بسیاری از ژن‌های مربوط به هورمون‌ها تنها یک نسخه از هورمون را کد می‌کنند، و این حالتی که بیشتر دیده می‌شود. یک نمونه در شکل ۸-۲۲ نشان داده شده است. اطلاعات مربوط به کد CRH در آکسون دیگری وجود دارد.

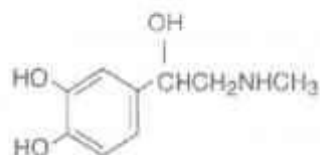
یک ژن می‌تواند چندین نسخه یک هورمون را کد کند

انکفالین‌ها نمونه‌ای از نسخه‌های متعدد یک هورمون کد شده از یک ژن واحد می‌باشند که توسط سلول‌های کرومافینی مدولای آدرنال ترشح می‌شوند. انکفالین‌ها پتاپتیدهایی با فعالیت اپی‌مورفیدی هستند؛ متیونین-انکفالین (Met-ENK) و لوسین-انکفالین (Leu-ENK) ساختمان‌های زیر را دارند

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met (Met-ENK)

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu (Leu-ENK)

مدلی از یک پیش‌ساز انکفالین که چندین ملکول Met-ENK (M) و یک ملکول Leu-ENK (L) را کد می‌کند، در شکل ۹-۲۲ به نمایش گذاشته شده است. محل‌های پردازش برای آزادسازی ملکول‌های انکفالین از این پیش‌ساز پروتئینی حاوی پیوندهای Lys-Arg، Arg-Arg و Lys-Lys هستند. مثال دیگر مربوط به ژن هورمون تری‌پتیدی TRH می‌باشد. توالی پپتید TRH شش بار در داخل پره-پروهورمون TRH انسانی وجود دارد.



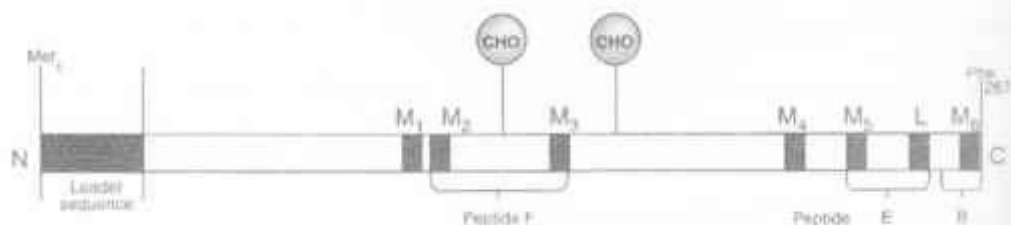
شکل ۱۰-۲۲ ساختمان هورمون کاتکول‌آمینی اپی‌نفرین.

هورمون‌های مشتق از اسیدهای آمینه

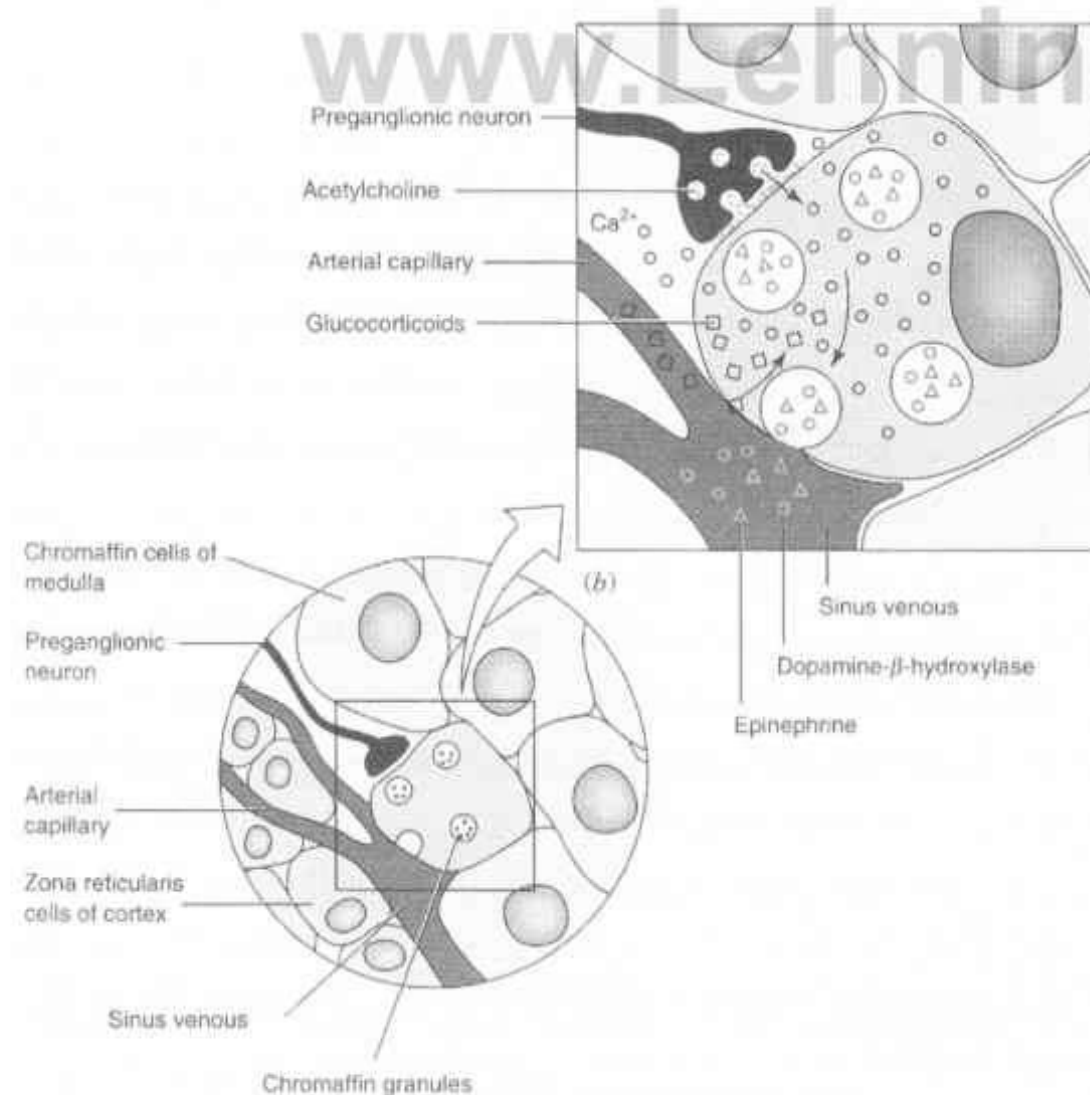
اپی‌نفرین از فنیل‌آلانین/تیروزین سنتز می‌شود

اپی‌نفرین (شکل ۱۰-۲۲) در مدولای آدرنال از فنیل‌آلانین/تیروزین سنتز می‌شود. این هورمون کاتکول‌آمینی همراه با مقداری نوراپی‌نفرین، انکفالین‌ها و دوپامین β -هیدروکسیلاز

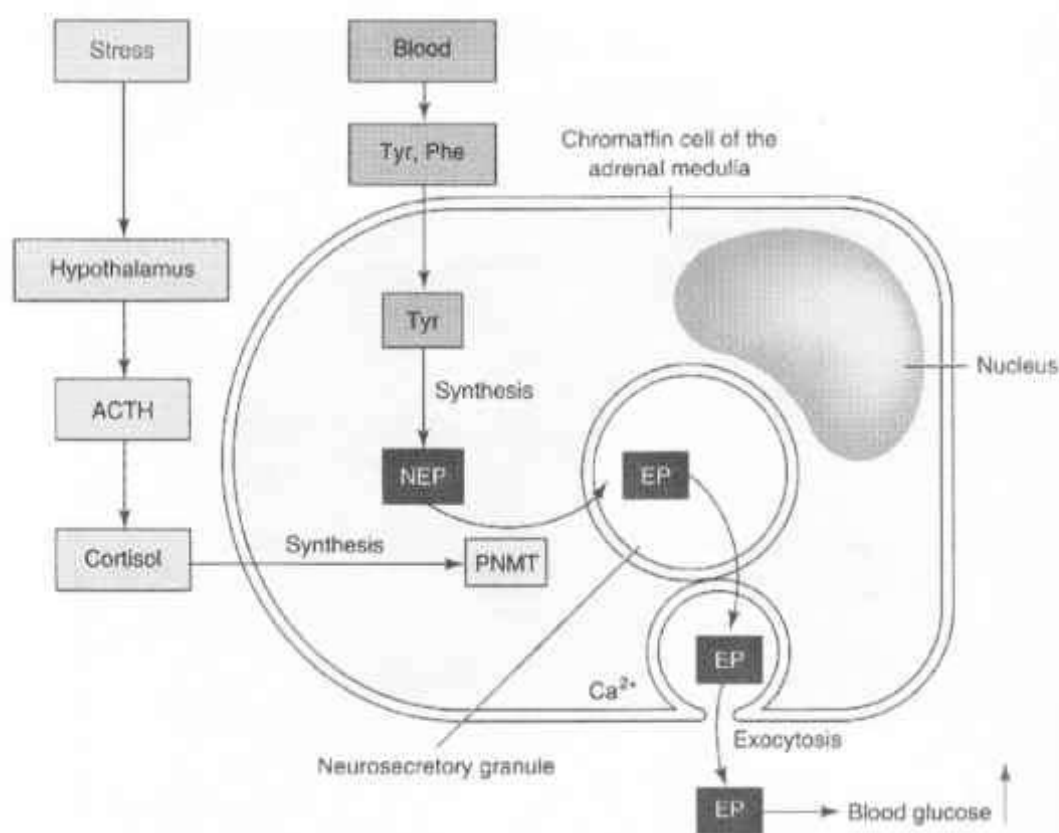
شکل ۹-۲۲ مدلی برای پیش‌ساز انکفالین. توزیع توالی‌های میت‌انکفالین (M_1-M_6) و توالی‌های لو-انکفالین (L) در داخل پیش‌ساز مدولای آدرنال گاو. CHO. جایگاه‌های بالقوه اتصال کربوهیدرات.



توسط سلول‌های کرومافینی مدولا ترشح می‌شود. ترشح این هورمون در پاسخ عصبی به استرس صورت می‌پذیرد؛ این پیام ترشح از طریق مسیر نورون‌های استیل‌کولینرژیک پیش‌سیناپسی انتقال داده می‌شود (شکل ۱۱a-۲۲). این پیام سبب افزایش میزان Ca^{+2} داخل سلولی می‌شود که به نوبه خود آگروسیتوز و آزادسازی هورمون ذخیره‌شده در گرانول‌های کرومافینی را افزایش می‌دهد (شکل ۱۱b-۲۲). بعد از ترشح، اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین اثرات اختصاصی خود را از طریق تعامل با گیرنده‌های موجود در غشاء پلاسمایی سلول‌های هدف به اجرا می‌گذارند. این گیرنده‌ها به طور کلی به دو نوع α و β تقسیم می‌شوند که هر کدام از آنها چندین زیرنوع دارند. تمایل اپی‌نفرین برای گیرنده‌های β بیش از گیرنده‌های α است، در حالی که نوراپی‌نفرین اساساً از طریق گیرنده‌های α عمل می‌کند. برخلاف هورمون‌های کاتکول‌آمینی، هورمون‌های استروئیدی شامل آلدوسترون، کورتیزول و دهیدرواپی‌آندروسترون توسط سلول‌های موجود در کورتکس آدرنال سنتز و ترشح می‌شوند (ص ۱۲۱۶). همانند اپی‌نفرین، ترشح کورتیزول توسط کورتکس آدرنال در پاسخ به استرس افزایش می‌یابد. این کورتیزول ترشح‌شده به داخل مدولای آدرنال انتشار یافته و در آنجا آنزیم فنیل اتانل آمین N -متیل ترانسفراز (PNMT) را القاء می‌کند که مسئول تبدیل نوراپی‌نفرین



شکل ۱۱-۲۲ ارتباط سلول‌های کرومافینی مدولای آدرنال با عصب‌دهی نورون پیش‌گانگلیونی و عناصر ساختمانی درگیر در سنتز اپی‌نفرین و تخلیه کاتکول‌آمین‌ها در پاسخ به استیل‌کولین. (a) ارتباط عملکردی بین کورتکس و مدولا برای کنترل سنتز کاتکول‌آمین‌های آدرنال. گلوکوکورتیکوئیدهای که آنزیم PNMT را القاء می‌کنند، از طریق مویرگ‌هایی که در (b) نشان داده شده‌اند، به سلول‌های کرومافینی می‌رسند. تخلیه کاتکول‌آمین‌ها از گرانول‌های ذخیره‌ای در سلول‌های کرومافینی بعد از آزادسازی استیل‌کولین حاصل از تحریک فیبر عصبی. کلسیم وارد سلول‌ها شده و سبب ادغام گرانول‌ها و غشاءهای پلاسمایی و در نتیجه آگروسیتوز محتویات آنها می‌شود.



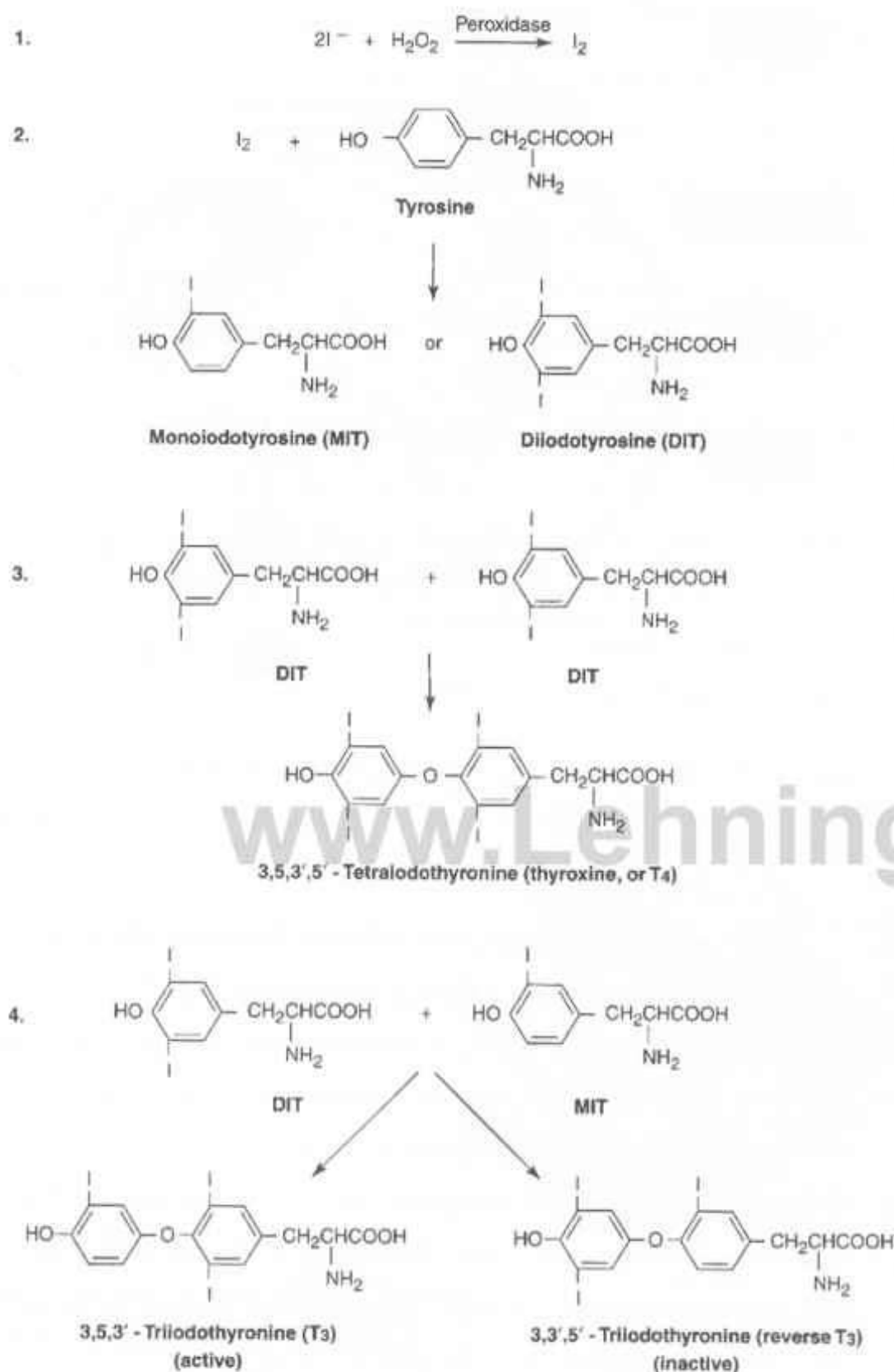
شکل ۱۲-۲۲ بیوسنتز، بسته‌بندی و آزادسازی اپی‌نفرین در سلول‌های کرومافینی مدولای آدرنال. PNMT، فنیل‌اتانل‌آمین N-متیل‌ترانسفراز؛ EP، اپی‌نفرین؛ و NEP، نوراپی‌نفرین. گرانول‌های عصبی-ترشحی حاوی اپی‌نفرین، دوپامین β -هیدروکسیلاز، ATP، میت یا لو-انکفالین، و پپتیدهای حاوی انکفالین بزرگتر یا نوراپی‌نفرین به‌جای اپی‌نفرین هستند. اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین در گرانول‌های کرومافینی مختلفی ذخیره می‌شوند.

به اپی‌نفرین است. لذا به زبان بیوشیمیایی، پاسخ استرس در سطح کورتکس آدرنال سبب تضمین تولید اپی‌نفرین در مدولای آدرنال می‌شود (شکل ۱۲-۲۲).

سنتز هورمون‌های تیروئیدی نیاز به قرارگیری ید در تیروزین‌های تیروگلوبولین دارد

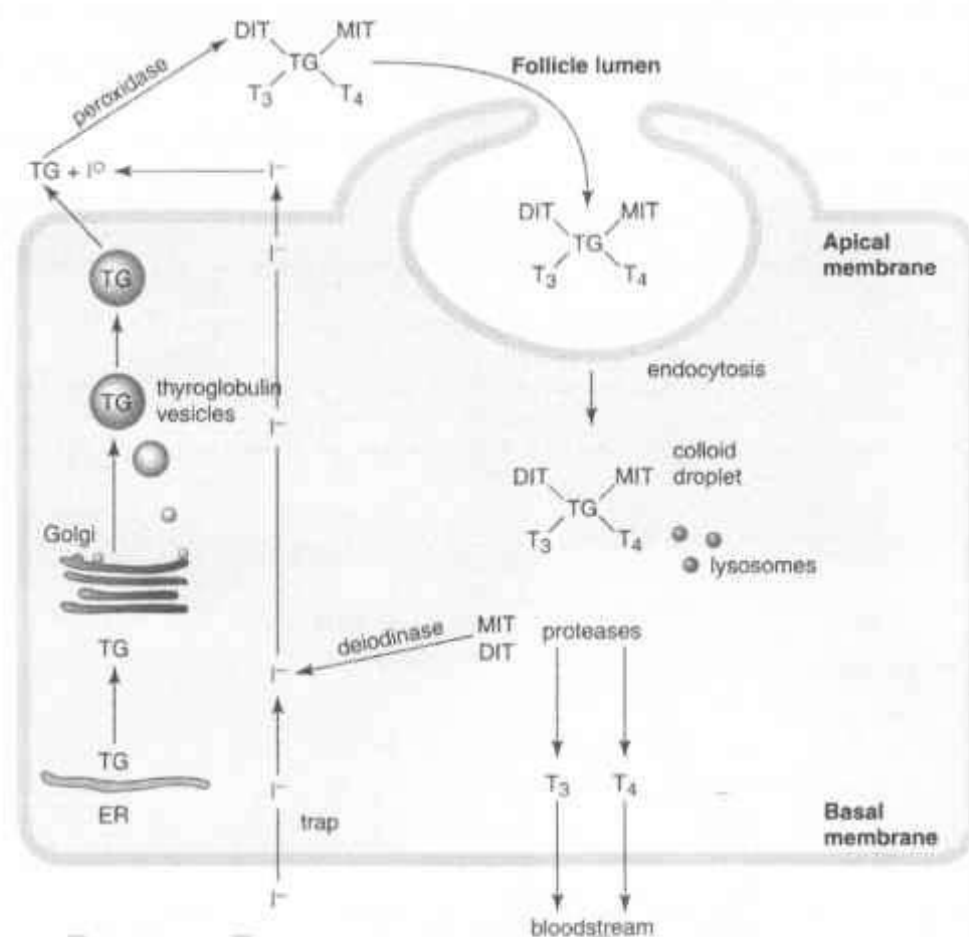
در اشکال ۱۳-۲۲ و ۱۴-۲۲ به نحوه بیوسنتز و ترشح هورمون تیروئیدی تترا‌یدو-L-تیرونین (T_4) یا تیروکسین، و متابولیت فعال‌تر تری-L-یدوتیرونین (T_3) اشاره شده است. غده تیروئید برای تغلیظ ید از خون تخصص یافته است و از طریق واکنش‌هایی که در اشکال ۱۳-۲۲ و ۱۴-۲۲ نشان داده شده‌اند، منو‌یدوتیروزین (MIT)، دی‌یدوتیروزین (DIT)، T_3 و T_4 را از طریق یدیناسیون ریشه‌های تیروزیل موجود در داخل ملکول تیروگلوبولین (TG) تولید می‌کند. تیروگلوبولین یک گلیکوپروتئین بزرگ است که توسط سلول‌های اپی‌تلیال تیروئید سنتز و ترشح شده و در داخل مجرای فولیکول‌های تیروئید ذخیره می‌شود. جفت شدن MIT و DIT یا دو ملکول DIT می‌تواند در داخل یک ملکول تیروگلوبولین یا بین دو ملکول تیروگلوبولین مجاور رخ دهد. ترشح T_3 و مقادیر بیشتری از T_4 به داخل گردش خون نیازمند آندوسیتوز تیروگلوبولین توسط سلول‌های اپی‌تلیال فولیکولی (شکل ۱۴-۲۲) و پروتئولیز آن توسط آنزیم‌های لیزوزومی است. سپس MIT و DIT آزادشده به داخل سلول اپی‌تلیال، دئیدینه شده و یون‌های یدید آن دوباره برای سنتز هورمون‌های تیروئیدی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این چرخش مجدد یون‌های ید فوق‌العاده مهم است و جهش‌های غیرفعال‌کننده آنزیم دئیدیناز می‌توانند منجر به کمبود ید شوند.

شکل ۱۳-۲۲ سنتز و ساختمان‌های مربوط به هورمون‌های تیروئیدی T_3 و T_4 و T_3 معکوس. مرحله ۱، اکسیداسیون ید؛ مرحله ۲، یدیناسیون ریشه‌های تیروزین؛ مرحله ۳، جفت شدن DIT با DIT؛ و مرحله ۴، جفت شده DIT با MIT (جفت شدن ممکن است داخل ملکولی یا بین ملکولی باشد).



غیرفعال سازی و تخریب هورمون‌های مشتق از اسیدهای آمینه

اکثر هورمون‌های پلی‌پپتیدی توسط پروتئازها، احتمالاً در داخل لیزوزوم‌ها، تخریب می‌شوند. برخی هورمون‌ها حاوی اسیدهای آمینه تغییر یافته هستند؛ برای مثال، ممکن است اسید آمینه انتهایی آمینو به صورت اسید سیکلوگلوتامیک (اسید پیروگلوتامیک) و اسید آمینه انتهایی کریوکسیل به صورت آمیدی باشد (جدول ۴-۲۲). شکستن حلقه گلوتامات حلقوی یا



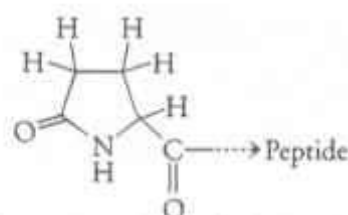
شکل ۲۲-۱۴ مکانیسم‌های سلولی برای آزادسازی T_3 و T_4 به داخل گردش خون. به دام افتادن یُد توسط غشاء قاعده‌ای سبب تغلیظ تقریباً ۳۰ برابر یُد می‌شود. ترشح نیاز به آندوسیتوز تیروگلوبولین و پروتئولیز بعدی آن دارد. DIT و MIT دِیُدینه شده و یُد آزادشده دوباره برای سنتز هورمون به مصرف می‌رسد.

www.Lehninger.ir

جدول ۲۲-۴ • هورمون‌های آزادکننده هیپوتالاموسی حاوی یک پیروگلوتامات^a، یک آمید اسید آمینه انتهای کربوکسیل، یا هر دو

هورمون	توالی
Thyrotropin-releasing hormone (TRH)	$pGlu-H-Pro-NH_2$
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)	$pGlu-HWSYGLRP-Gly-NH_2$
Corticotropin-releasing hormone (CRH)	$SQEPPISLDLTFHLLREVLEMTKADQLAQQAHSNRKL-LDI-Ala-NH_2$
Growth hormone-releasing hormone (GRH)	$YADAIFTNSYRKVLGQLSARKLLQDIMSRQQGESNQE-RGARAR-Leu-NH_2$

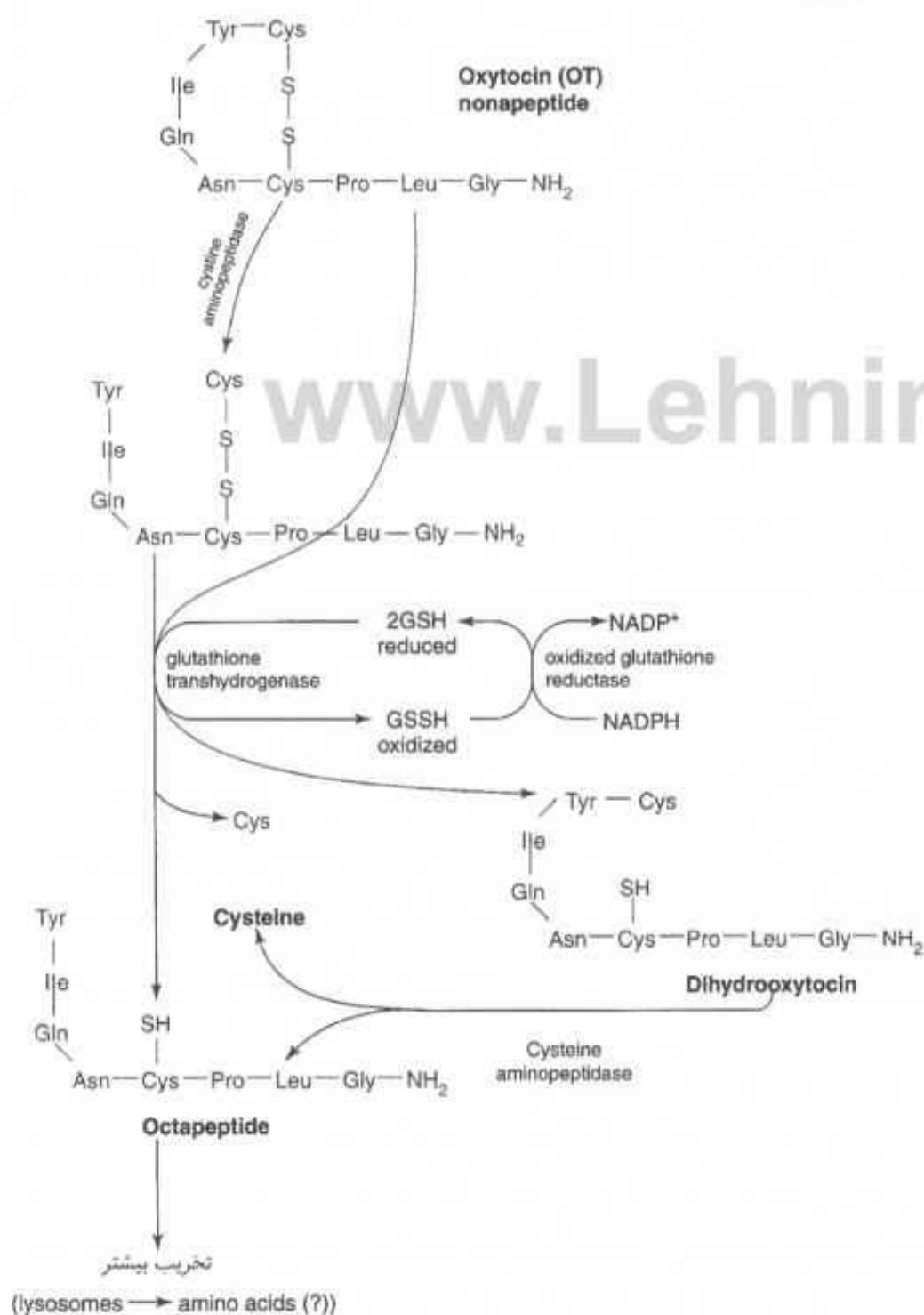
^a ساختمان پیروگلوتامات به صورت زیر است



^b مخفف‌های تک-حرفی مورد استفاده برای اسیدهای آمینه عبارتند از: A: Ala, R: Arg, N: Asn, D: Asp, C: Cys, E: Glu, Q: Gln, G: Gly, H: His, I: Ile, L: Leu, K: Lys, M: Met, F: Phe, S: Ser, P: Pro, T: Thr, W: Trp.

تجزیه آمید انتهایی کربوکسیل، بسیاری از این هورمون‌ها را غیرفعال می‌کند. رخداد این نوع واکنش‌ها در داخل خون گزارش شده است و ممکن است دلیل نیمه-عمر کوتاه برخی از هورمون‌ها در گردش خون باشد.

برخی هورمون‌ها حاوی پیوندهای دی‌سولفیدی سیستین هستند (جدول ۲۲-۵) و تجزیه اینها ممکن است توسط سیستین آمینوپپتیداز و گلوکاتیون ترانس‌هیدروژناز انجام شود (شکل ۲۲-۱۵). به طریق دیگر احتمال دارد پپتید مورد نظر متحمل پروتئولیز نسبی به پپتیدهای کوچکتر شده که برخی از آنها ممکن است فعالیت‌های هورمونی داشته باشند. بلوغ و پردازش پروهورمون‌ها به هورمون‌های بالغ مستلزم پروتئولیز انتخابی است (شکل ۲۲-۵ را ببینید).



جدول ۲۲-۵ • پیروگلوتامات انتهایی آمینو^a، یک آمید اسیدآمینه انتهایی کربوکسیل، یا هر دو

Hormone	Sequence ^a
Somatostatin (GHIH)	FFNKCGA ¹
	W S K S TFTSC ¹⁴
Oxytocin	YC ¹
	I S E S NCPLG-NH ₂
Arginine vasopressin	YC
	F S Q S NCPRG-NH ₂

^aحروف اشاره به مخفف‌های تک-حرفی اسیدهای آمینه دارند (جدول ۲۳-۴ را ببینید).

شکل ۲۲-۱۵ تخریب هورمون‌های هیپوفیز خلفی. اکسی‌توسین ترانس‌دهیدروژناز مشابه آنزیم‌های تخریب‌کننده انسولین است؛ احتمالاً این آنزیم‌ها وازوپرسین را نیز تخریب‌کننده.

۲۲-۴ • پیام‌رسانی هورمون‌های پروتئینی

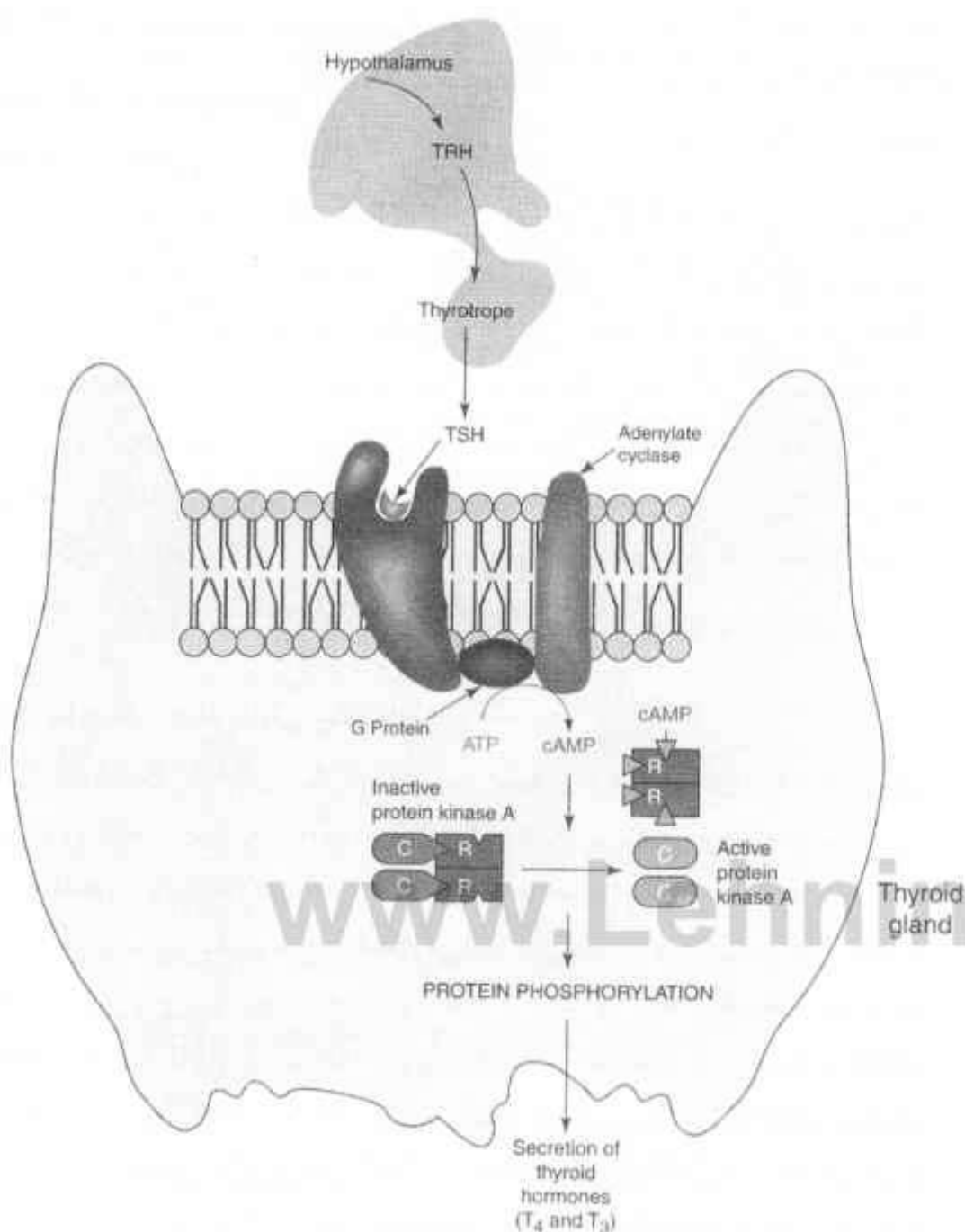
مرور کلی بر پیام‌رسانی

گیرنده‌های غشایی

در سیستم آبشاری که در اشکال ۲۲-۲ و ۲۲-۳ به نمایش گذاشته شده است، هورمون‌ها از یک منبع آزاد شده و در مرحله بعد سبب آزادسازی هورمون دیگری می‌شود و این روند در ادامه آبشار تکرار می‌گردد. هورمون‌های پلی‌پپتیدی عموماً به گیرنده‌های غشایی اتصال می‌یابند که به طور اختصاصی بر روی سلول‌های هدف بیان می‌شوند. این گیرنده‌خصوصیات ساختمانی از هورمون را شناسایی می‌کند که ثابت تمایل آن برای تعامل $10^9 - 10^11/M$ می‌باشد. این تعامل همراه با فعال‌سازی یا غیرفعال‌سازی یک پروتئین افکتور در یا بر روی غشاء می‌باشد (ص ۶۴۲). برخی گیرنده‌ها متحمل درون‌کشی^۱ به داخل سلول شده و گیرنده‌های دیگر یک کانال یونی را باز می‌کنند (ص ۶۴۷).

آبشار پیام‌رسانی داخل سلولی: پیامبرهای دوم

بعد از اتصال به گیرنده‌های غشایی مربوطه خود، بسیاری از هورمون‌های پپتیدی و پروتئینی پیام خود را از طریق پیامبرهای دوم به داخل سلول انتقال می‌دهند که خود پیام هورمونی را انتقال داده و تقویت می‌کنند (ص ۶۸۷). برخی هورمون‌ها پیام خود را از طریق افزایش غلظت داخل سلولی یک پیامبر دوم انتقال می‌دهند، در حالی که هورمون‌های دیگر غلظت چندین پیامبر دوم را به صورت همزمان یا متوالی افزایش می‌دهند. پیامبرهای دوم شامل AMP حلقوی (cAMP)، GMP حلقوی (cGMP)، اینوزیتول تریس فسفات (IP₃)، دی‌آسیل گلیسرول (DAG)، و فسفاتیدیل اینوزیتول ۳، ۴، ۵-تریس فسفات (PIP₃) می‌باشند. هورمون‌های مختلفی به گیرنده‌هایی اتصال می‌یابند که یک زیرواحد پروتئین G تحریکی یا مهار (به ترتیب G_s یا G_i) را فعال می‌کنند که نتیجه آن فعال‌سازی یا مهار یک آنزیم افکتور و بنابراین افزایش یا کاهش در پیامبر دوم داخل سلولی مربوطه می‌باشد. پیامبرهای دوم داخل سلولی کینازهای اختصاصی را فعال می‌کنند که یک آبشار واکنش‌های کینازی فسفریلاسیون/دفسفریلاسیون را آغاز نموده و سبب فعال‌سازی برخی آنزیم‌ها و غیرفعال‌سازی آنزیم‌های دیگر می‌شوند (ص ۶۹۰). تحریک آدنیلات سیکلاز توسط گیرنده‌های جفت‌شونده با پروتئین G منجر به تولید cAMP می‌شود که پروتئین کیناز A را فعال می‌کند، در حالی که تحریک گوانیلات سیکلاز از طریق گیرنده‌های جفت‌شونده با پروتئین G متفاوت منجر به تولید cGMP می‌گردد که فعال‌کننده پروتئین کیناز G می‌باشد. تحریک فسفولیپاز C همراه با تولید DG و IP₃، منجر به حرکت درآمدن Ca^{2+} ذخیره‌شده و فعال‌سازی پروتئین کیناز C می‌گردد.



شکل ۱۶-۲۲ اثر TSH بر روی ترشح هرمون‌های تیروئیدی. TSH تمامی مراحل سنتز و ترشح T_3 و T_4 را تحریک می‌کند. این فعالیت‌ها بواسطه اتصال TSH به گیرنده‌های موجود در غشاء قاعده‌ای سلول‌های اپی‌تلیال تیروئید، افزایش میزان cAMP و سپس آبشار واکنش‌های فسفریلاسیون به انجام می‌رسند.

در شکل ۱۶-۲۲ مثالی از هورمونی آورده شده است که یک پیام را از طریق تولید یک پیامبر دوم انتقال می‌دهد. هورمون آزادکننده تیروتروپین در نوزون‌های هیپوتالاموسی سنتز شده و بعد از رسیدن به تیروتروپ‌های موجود در هیپوفیز قدامی منجر به تحریک آنها برای سنتز هورمون محرک تیروئیدی (TSH) می‌گردد. TSH از طریق اتصال به گیرنده‌های غشایی جفت‌شونده با پروتئین G موجود در غده تیروئید، آدنیلات سیکلاز را همراه با تولید cAMP تحریک می‌کند. cAMP به نوبه خود به زیرواحدهای تنظیمی در شکل غیرفعال پروتئین کیناز A اتصال یافته و منجر به جداسازی زیرواحدهای کاتالیتیکی می‌گردد که کاملاً فعال بوده (ص ۷۱۷) و یک آبشار فسفریلاسیون پروتئینی را آغاز می‌کند که به ترشح هورمون تیروئید منتهی می‌شود.

در هر کدام از مراحل مسیر هدایت پیام، تقویت رخ می‌دهد. برای مثال، فعال‌سازی یک ملکول آدنیلات سیکلاز ممکن است منجر به تولید حدود ۱۰۰ ملکول cAMP و فسفریلاسیون نهایی حدود ۱۰,۰۰۰ ملکول آنزیم گردد. اثرات cAMP از طریق هیدرولیز توسط فسفودی استراز خاتمه می‌یابد. از آنجایی که فسفودی استراز نیز توسط هورمون‌ها از طریق یک پروتئین G تعدیل می‌شود، میزان cAMP تحت تنظیم دوطرفه می‌باشد. دو هورمون متفاوت می‌توانند اثرات آنتاگونیستی داشته باشند، چرا که یکی ممکن است آدنیلات سیکلاز و دیگری فسفودی استراز را تحریک کند. فعال‌سازی هورمونی پروتئین کیناز A همچنین می‌تواند سرعت رونویسی ژن‌ها را تغییر دهد (ص ۷۱۹). بعد از فعال‌سازی توسط cAMP، زیرواحد کاتالیتیک PKA به داخل هسته انتشار یافته و در آنجا فسفریلاسیون یک ریشه سرین را در CREB (پروتئین اتصال‌ی عنصر پاسخ به cAMP^۱) کاتالیز می‌کند که خود یک فاکتور رونویسی با بیان گسترده می‌باشد. سپس CREB فعال شده به صورت یک دimer به توالی مشترک عنصر پاسخ به cAMP (CRE) اتصال می‌یابد. یک CRE پالیندرومی حفظ شده در پروموتور ژن‌های مختلفی شناسایی شده است که تحت کنترل cAMP قرار دارند. دو فاکتور رونویسی دیگر، شامل CREM (تعدیل کننده CRE^۲) و ATF-1 (فاکتور فعال کننده رونویسی^۳)، نیز توسط پروتئین کیناز A فسفریله می‌شوند. در حالی که CREB و ATF-1 رونویسی را تحریک می‌کنند، برخی ایزوفرم‌های CREM سبب مهار فعالیت CRE می‌شوند. لذا فعال‌سازی هورمونی یک پروتئین کیناز می‌تواند رونویسی ژن را افزایش یا کاهش دهد.

سیستم‌های هورمونی دوره‌ای

تغییر شبانه‌روزی^۴ در ترشح کورتیزول از کورتکس آدرنال تحت کنترل تغییرات خواب/بیداری قرار دارد، در حالی که ترشح ملاتونین از غده پینه‌آل توسط نور روز و تاریکی تعیین می‌گردد. چرخه تخمدانی زنان براساس چرخه‌ای است که توسط سیستم عصبی مرکزی تعیین می‌شود. اینها مثال‌هایی از کنترل کرونوتروپیک^۵ (وابسته به زمان) ترشح هورمونی است.

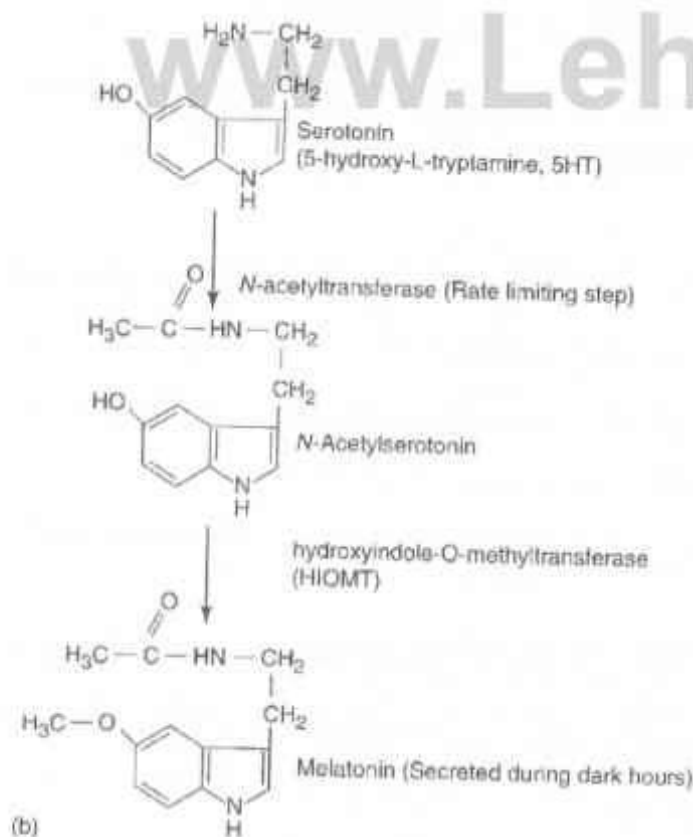
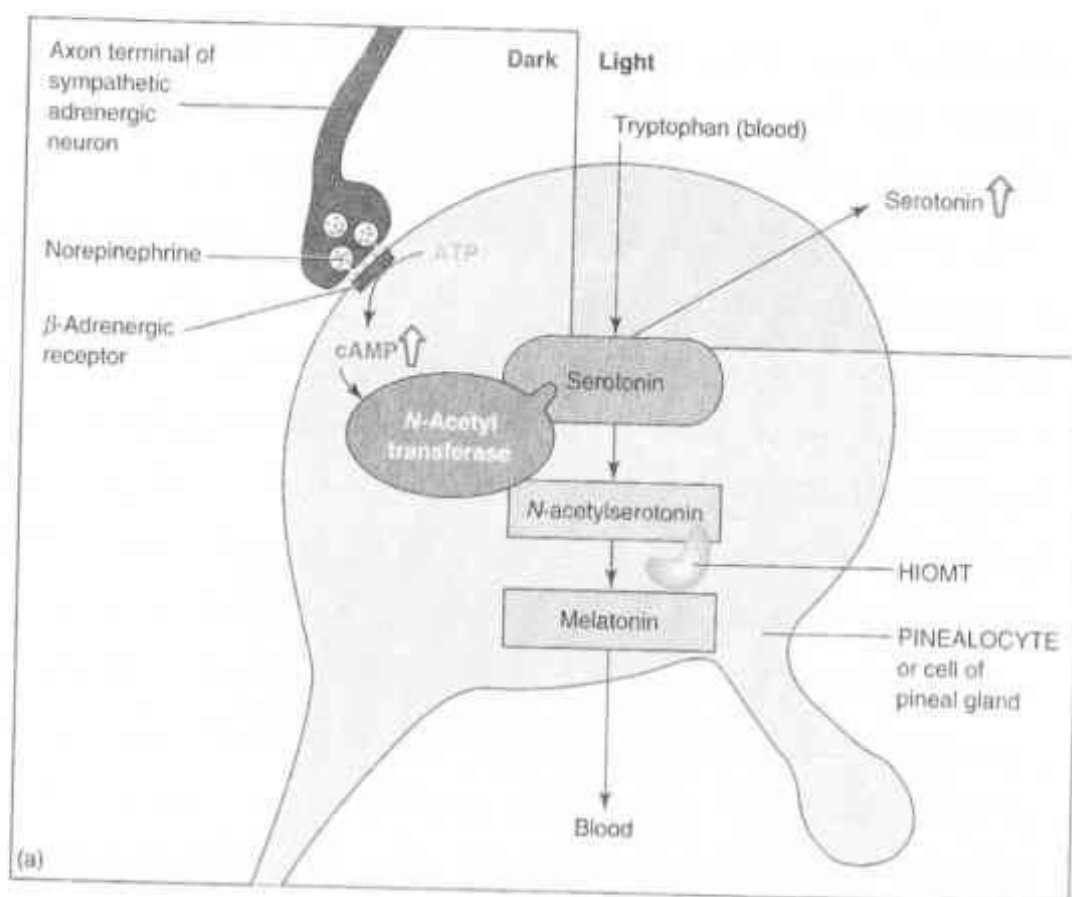
سنتز ملاتونین و سروتونین تحت کنترل چرخه روشنایی/تاریکی قرار دارد

نورایی‌نفرین آزاد شده از یک نورون آدرنرژیک، پیام داخلی آزادسازی ملاتونین از غده پینه‌آل می‌باشد (شکل ۱۷a-۲۲). کنترل توسط نور ورودی به چشم‌ها اعمال می‌گردد که سبب مهار غده پینه‌آل و بنابراین آزادسازی ملاتونین می‌شود. نورایی‌نفرینی که در تاریکی آزاد می‌شود، تولید cAMP را از طریق یک گیرنده β موجود در غشاء سلول پینه‌آل تحریک می‌کند. با افزایش فعالیت PKA، سنتز N-استیل ترانسفرز و تبدیل سروتونین حاصل از تریپتوفان

1. cAMP-response element binding protein
4. Diurnal variation

2. CRE modulator
5. Chronotropic control

3. Activating transcription factor



شکل ۱۷-۲۲ بیوسنتز ملاتونین. (a) سنتز ملاتونین در سلول‌های پینه‌آل. (b) مرحله محدودکننده سرعت در بیوسنتز ملاتونین. HIOMT، هیدروکسی‌اندول-O-متیل ترانسفراز.

(ص ۱۰۵۳)، به N-استیل سروتونین افزایش می‌یابد؛ این مرحله محدودکننده سرعتی است که ریتم شبانه‌روزی ملاتونین را تعیین می‌کند. سپس هیدروکسی-O-متیل ترانسفراز (HIOMT) تبدیل N-استیل سروتونین به ملاتونین را کاتالیز می‌کند (شکل ۱۷b-۲۲) که در ساعات تاریکی ترشح می‌شود. دوزهای نسبتاً کوچک ملاتونین می‌توانند سبب القاء

ارتباط بالینی ۲-۲۲

بلوغ زودرس

کودگانی که تومورهای مغزی یا سایر ضایعات هیپوتالاموسی دارند، ممکن است دچار بلوغ زودرس شوند. در این ناهنجاری آندوکرینی، بلوغ جنسی به دلیل ترشح زودرس مقادیر زیاد GnRH، در سنین بسیار پایین رخ می‌دهد. به عنوان یک نمونه شدید، جوانترین مادر ثبت شده که یک نوزاد با مدت زمان بارداری کامل به طریق سزارین بدنیا آورد، تنها ۵ سال و هشت ماه داشت. البته این نوع حاملگی‌ها در حقیقت نتیجه استفاده نابه‌جای جنسی از کودکی است که مبتلا به بلوغ زودرس واقعی است.

در پسران کم سن، قبل از مشاهده هر نوع نشانه‌ای از بلوغ، معمولاً بیضه‌ها تحت اثر تحریری گنادوتروپین رشد می‌کنند. در دختران کم سن، افزایش سرعت رشد، نمو پستان و افزایش اندازه تخمدان‌ها و رحم و همچنین تغییراتی در مخاط واژینال از خصوصیات هستند که نمایان می‌شوند. رشد سریع در دختران کم سن همراه با افزایش ستر و ترشح استروژن می‌باشد و این موضوع منجر به افزایش ترشح هورمون رشد می‌گردد. احتمال دارد اسپرماتوزون در جنس مذکر و تخمک‌گذاری در جنس مؤنث رخ دهد و مطمئناً باروری ممکن می‌باشد. سه داروی اصلی که برای درمان این حالت به‌طور موفقیت‌آمیزی مورد استفاده قرار گرفته‌اند، شامل مدرکسی پروژسترون، سیپروترون استات و آگونیست‌های فوق فعال GnRH می‌باشند. مدرکسی پروژسترون مانع ترشح گنادوتروپین شده و همچنین به عنوان یک مهارکننده رقابتی آنزیم درگیر در ستر استروئیدها عمل می‌کند. سیپروترون استات فعالیت ضدآندروژنی (آنتاگونیست گیرنده آندروژن)، آنتی-گنادوتروپیک و خصوصیات پروژسترونی دارد. آگونیست‌های GnRH آنالوگ‌های ساختگی توالی اسید آمینه‌ای دکاپتید داخلی هستند. در صورت مصرف مزمن، این عوامل آزادسازی ضربانی LH و FSH، تولید استروئید توسط غدد جنسی و گامتوزون را در هر دو جنس مذکر و مؤنث مهار می‌کنند.

خواب شده و اساساً ریتم روزانه را تنظیم کنند. این پاسخ فیزیولوژیکی می‌تواند برای کارکنانی مفید باشد که شیفت‌های کاری آنها بین روز روشن و ساعات شب تغییر می‌کند. ملاتونین همچنین یک آنتی اکسیدان قوی است و ممکن است تا حدودی سبب حفاظت در برابر رادیکال‌های آزاد اکسیژن آسیب‌رسان شود. با وجود اینکه ملاتونین عملکرد تولید مثل را در حیواناتی مهار می‌کند که در فصول خاصی پرورش پیدا می‌کنند، مدرکی برای تأثیر آن بر فعالیت‌های تولیدمثلی انسان وجود ندارد.

دوره تخمدانی تحت کنترل ترشح ضربانی و دوره‌ای هورمون آزادکننده گنادوتروپین قرار دارد

GnRH توسط سلول‌های نورواندوکراین هیپوتالاموسی به صورت ضربانی با فواصل حدود یک ساعت در پاسخ به نوروهای نورایی نفرینرژیک در بالغین مرد و زن ترشح می‌شود. در زنان فراوانی ضربان‌های ترشحي و بنابراین میزان کل GnRH ترشحي در یک دوره ۲۴ ساعته، طی دوره ماهیانه چرخه قاعدگی تغییر می‌کند. شکل ۱۸-۲۲ این نقش مهم ترشح ضربانی GnRH در ترشح FSH و LH از هیپوفیز قدامی زنان را خلاصه کرده است. ورود GnRH به داخل سیستم باب از طریق منافذ موجود در عروق خونی، همراه با رسیدن آنها به گنادوتروپ‌های موجود در هیپوفیز قدامی است. در این محل GnRH به گیرنده‌های غشایی اتصال یافته و اثرات خود را از طریق سیستم پیامبر دوم فسفاتیدیل اینوزیتول به شکل آزادسازی FSH و LH از همان گنادوتروپ وساطت می‌کند (ص ۷۲۶). ارتباط بالینی ۲-۲۲ نشان می‌دهد که چطور ترشح نارس مقادیر زیاد GnRH منجر به بلوغ زودرس^۱ در یک کودک کم سن می‌شود. FSH از طریق افزایش cAMP و فعال‌سازی پروتئین کیناز A منجر به تحریک ستر و ترشح 17β -استرادیول و بلوغ فولیکول تخمدانی به تخمک می‌شود. اینهمین^۲ نیز که یک هورمون گلیکوپروتئینی دیمری با اتصال دی‌سولفیدی است، توسط سلول‌های گرانولوزای فولیکول تخمدانی ستر و ترشح می‌شود. این هورمون‌ها مهار کننده‌های پس‌نورد تولید FSH توسط گنادوتروپ‌ها هستند. اکتیوین‌ها^۳ پروتئین‌های دیمری هستند که ارتباط نزدیکی با اینهمین‌ها دارند. این هورمون‌ها توسط همان بافتی تولید می‌شوند که اینهمین‌ها را ترشح می‌کنند، ولی سبب تحریک، به جای مهار، ترشح FSH توسط گنادوتروپ‌ها می‌گردند. وقتی یک فولیکول بالغ می‌شود، یک موج LH^۴ و پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ ، تخمک‌گذاری را آغاز می‌کنند.

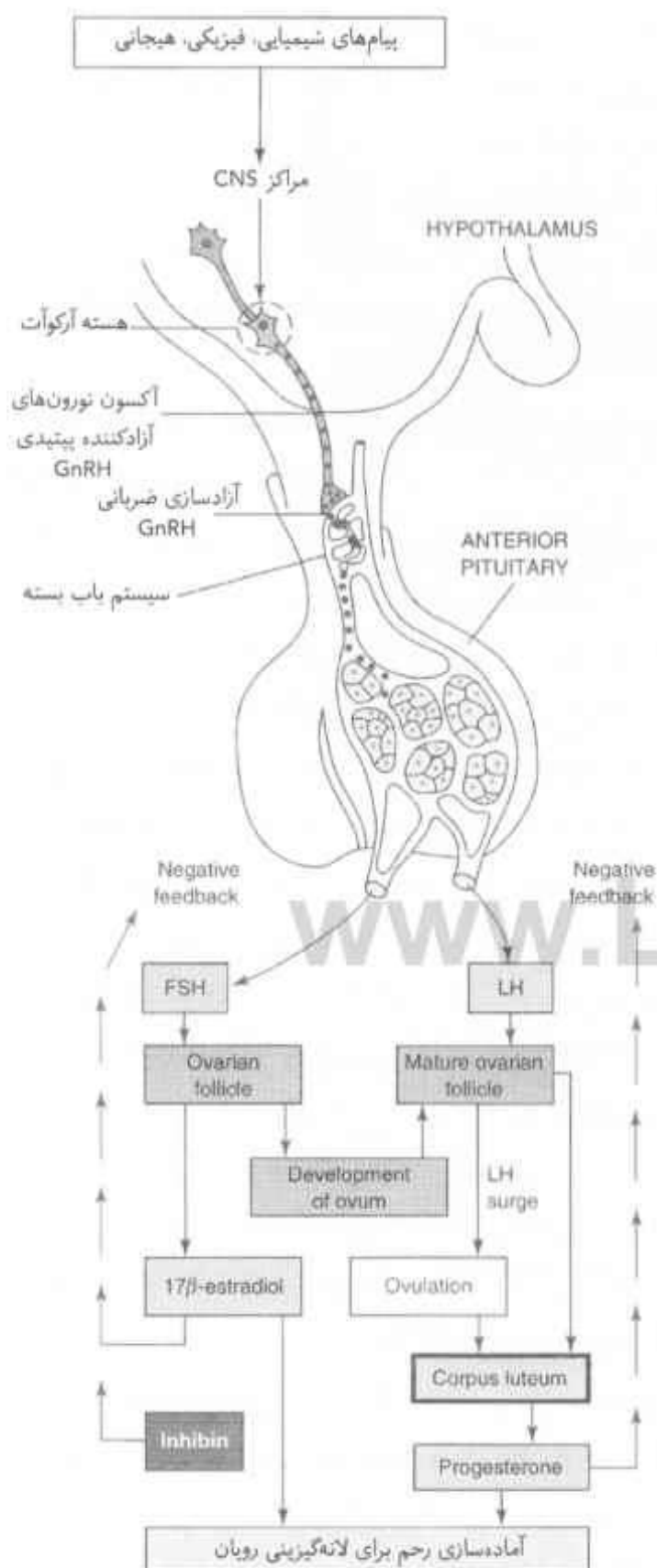
فولیکول باقیمانده تحت کنترل اولیه LH (شکل ۱۸-۲۲) به جسم زرد وظیفه‌دار تبدیل می‌شود. LH به گیرنده‌های خود در جسم زرد اتصال یافته و از طریق تحریک پروتئین کیناز A سبب افزایش ستر پروژسترون می‌شود. استرادیول و پروژسترون به گیرنده‌های داخل سلولی اختصاصی موجود در آندومتر رحم اتصال یافته و سبب افزایش ضخامت دیواره،

1. Precocious puberty

2. Inhibin

3. Activins

4. LH surge



شکل ۱۸-۲۲ چرخه تخمدانی براساس تولید هورمون آزادکننده هیپوتالاموسی، هورمون‌های گنادوتروپیک هیپوفیزی، و هورمون‌های جنسی. در زمان بلوغ، مراکز متعددی در CNS با هیپوتالاموس هماهنگ می‌شوند که نتیجه آن آزادسازی ضربانی GnRH می‌باشد. این باعث آزادسازی LH و FSH می‌شود که بر روی فولیکول تخمدانی، تخمک‌گذاری و جسم زرد تأثیر می‌گذارند. اینهبین B به‌طور انتخابی ترشح FSH را مهار می‌کند. محصولات فولیکول و جسم زرد به ترتیب شامل β -استرادیول و پروژسترون می‌باشند. GnRH، هورمون آزادکننده گنادوتروپین، FSH، هورمون محرک فولیکولی، و LH، هورمون تولیدکننده جسم زرد.

ایجاد عروق و افزایش فعالیت ترشحی برای آماده‌سازی خانه‌گزینی تخم بارور شده می‌شوند. قبل از تولید پروژسترون، استرادیول به مقادیر زیاد سنتز شده و بیان گیرنده‌های پروژسترون را القاء می‌کند. با این القاء گیرنده‌های پروژسترون، رحم آماده تحریک بعدی توسط پروژسترون می‌شود.

عدم باروری

در صورتی که باروری رخ ندهد، به دلیل کاهش منبع LH جسم زرده پس رفته^۱ یا مضمحل^۲ شده و مقادیر پروژسترون و استروژن کاهش تیزی را پیدا می‌کند. لذا تحریک هورمونی برای دیواره آندومتر رحم ضخیم و عروقی شده از دست رفته و در نتیجه نکروز سلولی، قاعدگی رخ می‌دهد. با کاهش میزان استروئید خون، مهار پس‌نوردی بر روی گنادوتروپ‌ها و هیپوتالاموس برداشت شده و این چرخه دوباره شروع می‌شود. دوره زمانی چرخه قاعدگی تخمدانی انسان در شکل ۱۹-۲۲ نشان داده شده است. اولیه دوره ماهیانه در زمان بلوغ و در زمانی رخ می‌دهد که ترشح GnRH شروع به افزایش می‌کند (روز اول در شکل ۱۹-۲۲). GnRH به صورت ضربانی آزاد می‌شود که همراه با افزایش تدریجی آزادسازی FSH و LH از گنادوتروپ و غلظت‌های خونی این هورمون‌ها در روزهای بعدی می‌باشد. تحت شرایط تحریک توسط FSH، فولیکول شروع به بلوغ (قسمت پایینی شکل ۱۹-۲۲) نموده و 17β -استرادیول (E_2) تولید می‌شود که نتیجه آن افزایش ضخامت آندومتر رحم می‌باشد. با تداوم عمل FSH، فولیکول بالغ شده و غلظت بالایی از استرادیول (در حدود روز ۱۳ دوره ماهیانه) تولید می‌شود. حال این میزان بالای استرادیول یک اثر پس‌نوردی مثبت (به جای پس‌نوردی منفی حاصل از مقادیر پایین تر استرادیول) را وساطت می‌کند که نتیجه آن موج LH و کاهش آزادسازی FSH از گنادوتروپ‌ها می‌باشد. پاسخ FSH کوچکتر است، زیرا این هورمون گنادوتروپینی، تولید تخمدانی اینهیپین B را تحریک می‌کند که ترشح FSH و LH را مهار می‌کند. قله^۳ بلند LH در وسط دوره را سیخ^۴ LH گویند. سپس تخمک‌گذاری در حدود روز چهاردهم (وسط دوره) از طریق اثرات غلظت بالای LH و فاکتورهای دیگری نظیر پروستاگلاندین $(PGF_{2\alpha})F_{2\alpha}$ ، رخ می‌دهد. بعد از تخمک‌گذاری، LH تمایز فولیکول پاره‌شده به جسم زردی را تسریع نموده (شکل ۱۹-۲۲، پایین) که خود مقادیر زیادی پروژسترون را برای ضخیم‌سازی دیواره آندومتر رحم تولید می‌کند. جسم زرد اینهیپین A را نیز ترشح می‌کند که همراه با استرادیول و پروژسترون، سبب سرکوب ترشح FSH و LH در هنگام فاز لوتئال چرخه توسط هیپوفیز قدامی می‌شود. در صورت عدم باروری، جسم زرد تا دو هفته فعال باقی می‌ماند. سپس به دلیل کاهش مقادیر LH و کاهش حساسیت به LH که مرتبط با سن آن است، پس رفته و تحلیل^۵ می‌رود. با مرگ جسم زرد، کاهش قابل توجه مقادیر استرادیول و پروژسترون رخ می‌دهد. دیواره آندومتر دیگر قابل نگهداری نبوده و قاعدگی رخ می‌دهد که همراه با شروع چرخه قاعدگی دیگری است.

باروری

همان‌طور که در شکل ۲۰-۲۲ نشان داده شده است، در صورت رخداد باروری، به دلیل تولید گنادوتروپین جفتی^۶ (CG) از سلول‌های تروفوبلاست که مشابه LH است و همانند آن

1. Involute

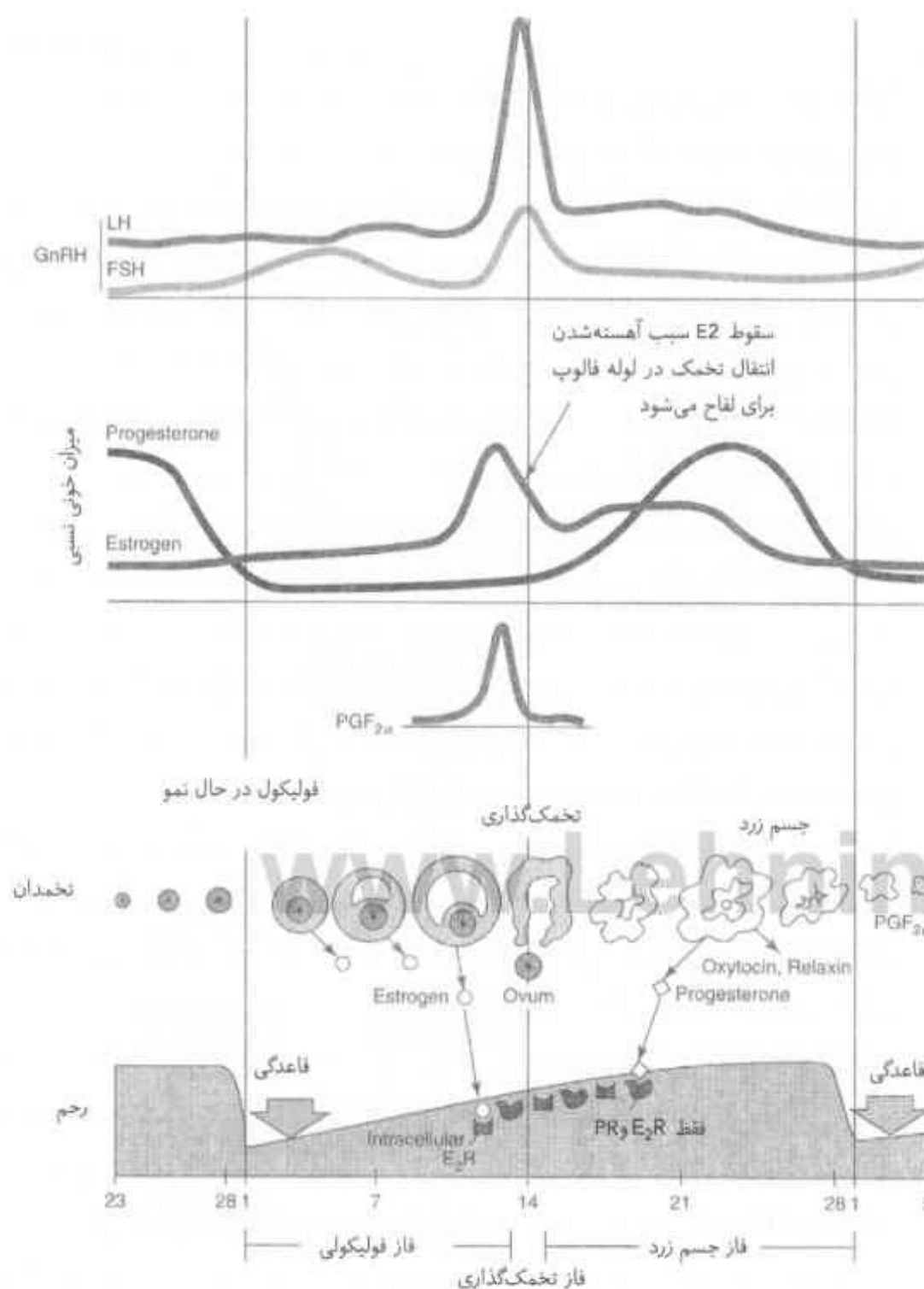
2. Degenerate

3. Peak

4. LH spike

5. Regress

6. Chorionic gonadotropin



شکل ۱۹-۲۲ چرخه تخمدانی. در دیاگرام بالا، مقادیر خونی نسبی GnRH، LH، FSH، پروژسترون، استروژن و PGF_{2α} نشان داده شده است. در دیاگرام پایین، حوادث مربوط به فولیکول تخمدانی، جسم زرد و آندومتر رحم نشان داده شده است. مخفف ها: GnRH: هورمون آزادکننده گنادوتروپین؛ FSH: هورمون محرک فولیکولی؛ LH: هورمون تولیدکننده جسم زرد؛ PGF_{2α}: پروستاگلاندین F_{2α}؛ E₂: استرادیول؛ E₂R: گیرنده داخل سلولی استروژن؛ PR: گیرنده داخل سلولی پروژسترون.

عمل می کند، جسم زرد زنده می ماند. حدود ۸۰ روز بعد از آخرین دوره خونریزی، میزان ترشح CG به حداکثر می رسد. بعد از آن کاهش بسیار سریعی پیدا کرده و طی مدت باقیمانده بارداری، به میزان نسبتاً پایینی توسط جفت تولید می شود. وقتی میزان CG کاهش می یابد، جسم زرد شروع به تحلیل نموده و در حدود هفته دوازدهم حاملگی، جفت وظیفه تولید و ترشح پروژسترون و استروژن ها (عمدتاً استریول) را برعهده می گیرد. از ماه هفتم به بعد ترشح استروژن شروع به افزایش می کند، در حالی که ترشح پروژسترون ثابت مانده و یا ممکن است حتی قدری کاهش یابد. نسبت استروژن به پروژسترون تا انتهای حاملگی افزایش یافته و ممکن است تا حدودی مسئول انقباضات رحمی باشد. اکسی توسینی که

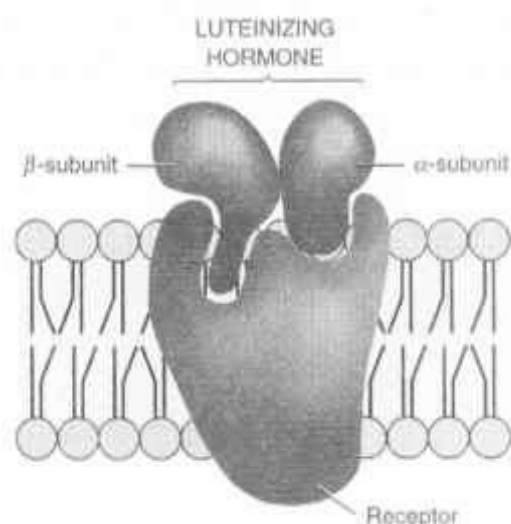


شکل ۲۰-۲۲ اثر لقاح بر روی چرخه تخمدانی براساس ترشح پروژسترون و گنادوتروپین جفتی انسان (hCG).

از هیپوفیز قدامی ترشح می‌شود، به این انقباضات رحمی کمک می‌کند. غشاءهای جنینی پروستاگلاندین‌ها ($PGF_{2\alpha}$) را در زمان زایمان آزاد می‌کنند که شدت انقباضات رحمی را افزایش می‌دهند. بالاخره، کورتکس آدرنال کورتیزول را ترشح می‌کند که محرک بلوغ ریه جنینی از طریق القاء ستر پروتئین‌های مرتبط با سورفکتانت می‌باشد.

۲۲-۵ • گیرنده غشایی هورمون‌ها

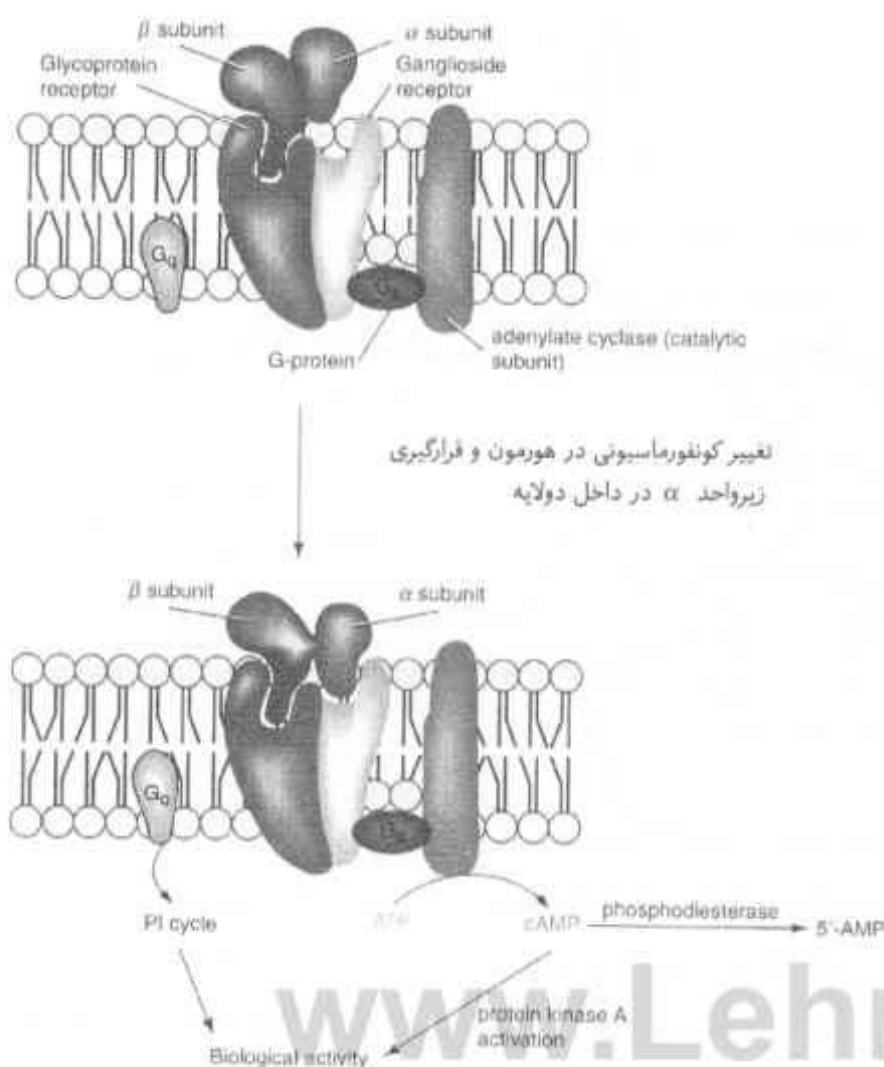
برخی تعاملات هورمون-گیرنده مستلزم چند زیرواحد هورمونی است هر کدام از هورمون‌های تیروتروپین (TSH)، هورمون تولیدکننده جسم زرد (LH)، و هورمون محرک فولیکولی (FSH) حاوی یک زیرواحد β و یک زیرواحد α هستند. زیرواحدهای α این سه هورمون مشابه یا یکسان هستند. ویژگی مورد نیاز برای شناسایی گیرنده توسط زیرواحد β ایجاد می‌شود که از نظر ساختمانی در هر کدام از این هورمون‌ها متفاوت است. مدلی برای تعامل LH با گیرنده خود در شکل ۲۱-۲۲ نشان داده شده است. گیرنده LH هر دو زیرواحد این هورمون را شناسایی می‌کند، ولی زیرواحد β به طور اختصاصی توسط گیرنده شناسایی شده تا یک پاسخ هورمونی را آغاز کند. کمپلکس TSH-گیرنده آدنیلات سیکلاز و مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول را تحریک می‌کند. همان‌طور که در شکل ۲۲-۲۲ نشان داده شده است، مدل ترجیحی مدلی است که در آن تعامل یک گیرنده با هورمون سبب فعال‌سازی هر دو سیستم پیامبر دوم آدنیلات سیکلاز و فسفولیپیدی شود.



شکل ۲۱-۲۲ تعامل زیرواحدهای α - و β -هورمون LH با گیرنده LH سلول‌های لیدیک موش صحرایی. هر دو زیرواحد α - و β - در اتصال به گیرنده LH همکاری دارند.

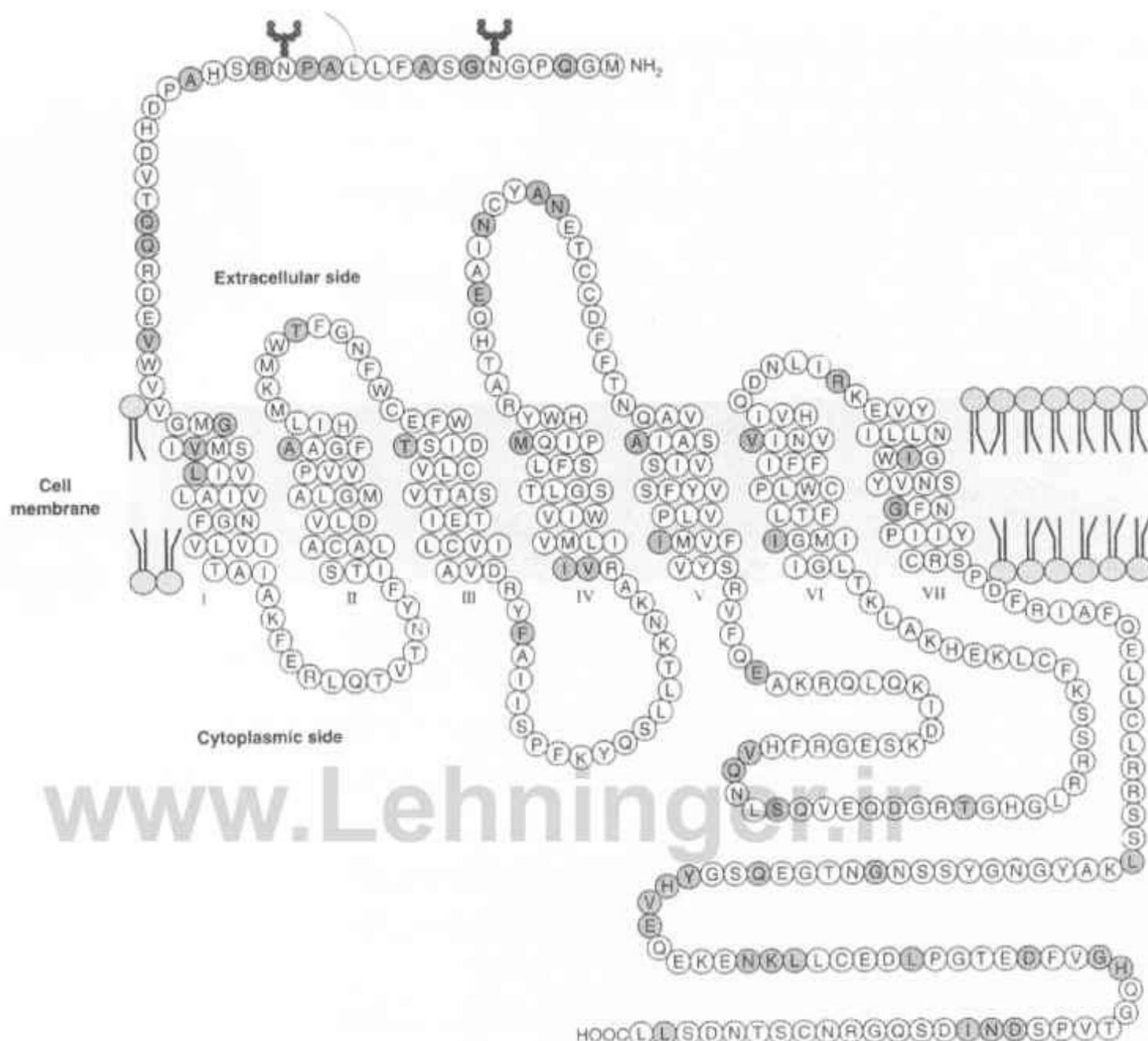
گیرنده β -آدرنرژیک

ساختمان گیرنده‌ها معمولاً براساس دومن‌های وظیفه‌دار آنها مورد بحث قرار می‌گیرد. در



شکل ۲۲-۲۲ مدل گیرنده TSH. گیرنده متشکل از یک گلیکوپروتئین و جزء گانگلیوزیدی است. بعد از تعامل زیرواحد β با گیرنده، هورمون کونفورماسیون خود را تغییر داده و زیرواحد β با سایر اجزاء غشاء تعامل می‌کند. زیرواحد α در TSH ممکن است شاخص‌های اولیه‌ای را داشته باشد که توسط جزء گلیکوپروتئینی گیرنده مورد شناسایی قرار می‌گیرد. مطرح شده است که پیام TSH از طریق گانگلیوزید به آدنیلات سیکلاز می‌رسد؛ به نظر می‌رسد جزء گلیکوپروتئینی ارتباط مستقیم‌تری با سیستم پیام فسفولیپیدی دارد. PI، فسفاتیدیل اینوزیتول، G، پروتئین مرتبط با فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز، Gq، پروتئین مرتبط با چرخه PI.

مورد گیرنده‌های غشایی این دومن‌ها شامل دومن‌های اتصال به لیگاند، دومن‌های ترانس-ممبران و دومن‌های داخل سلولی هستند؛ دومن اخیر ممکن است فعالیت پروتئین کینازی ذاتی داشته باشد. گیرنده‌های β -آدرنرژیک (β_1 و β_2) کاتکول‌آمین‌های نوراپی نفرین و اپی نفرین را شناسایی می‌کنند و اتصال هورمون سبب تحریک آدنیلات سیکلاز می‌شود. این زیرنوع‌ها براساس تمایل خود به نوراپی نفرین و آتاگونیست‌های سنتتیک با یکدیگر اختلاف دارند. گیرنده‌های β_1 تمایل بیشتری برای اتصال به نوراپی نفرین در مقایسه با اپی نفرین دارد، در حالی که این تمایل برای گیرنده‌های β_2 برعکس می‌باشد. تمایل ایزوپروترونول، به عنوان آنالوگی از اپی نفرین که محرک گیرنده β است، برای هر دو گیرنده بیش از نوراپی نفرین یا اپی نفرین است. توالی اسید آمینه‌ای گیرنده β_2 -آدرنرژیک در شکل ۲۲-۲۳ نشان داده شده است (برای مخفف‌های تک-حرفی اسیدهای آمینه به ص ۱۰۶ مراجعه کنید). قطعه انتهایی آمینو از مارپیچ αI به داخل فضای خارج سلولی امتداد یافته و هفت دومن پل زنده بر روی غشاء وجود دارد. گیرنده β_1 شباهت زیادی را با گیرنده β_2 نشان می‌دهد. مارپیچ‌های I و II، III و IV و همچنین V و VI توسط قوس‌های داخل سلولی به یکدیگر اتصال یافته‌اند. زنجیر بلندی که از VII امتداد می‌یابد، ناحیه انتهایی کربوکسیل داخل سلولی است و جایگاه‌هایی (ریشه‌های سرین و ترئونینی)



داده شده‌اند. دایر صورتی با حروف سیاه ریشه‌هایی را در انسان نشان می‌دهند که از انواع موجود در هامستر متفاوت هستند. جایگاه‌های بالقوه ایجاد N-گلیکوزیلاسیون نیز نشان داده شده‌اند.

شکل ۲۲-۲۳ مدل فرضی برای قرارگیری گیرنده β_2 -آدرنرژیک (AR) در داخل غشاء سلول. این مدل براساس آنالیز خصوصیات آگرایزی β_2 -AR انسانی می‌باشد. از کدهای استاندارد تک-حرفی برای ریشه‌های اسید آمینه استفاده شده است. دومن‌های هیدروفوبیک (آگرایز) با مارپیچ‌های عرض غشایی (ترانس‌ممبران) نشان

را برای فسفریلاسیون دارد که برای حساسیت‌زدایی گیرنده مهم هستند. فسفریلاسیون منجر به اتصال یک پروتئین مهاری، تحت عنوان β آرستین^۱ می‌شود که توانایی گیرنده در فعال‌سازی G را متوقف می‌سازد (ص ۷۰۸). مارپیچ‌های II و III، IV و V و همچنین VI و VII از طریق قوس‌های خارج‌سلولی به یکدیگر اتصال دارند، ولی آنالیز جهشی نشان داده است که این قوس‌ها در اتصال به لیگاند نقش ندارند. همان‌طور که در شکل ۲۲-۲۴ ملاحظه می‌گردد، اتصال به لیگاند احتمالاً در پاکتی رخ می‌دهد که با دسته‌شدن

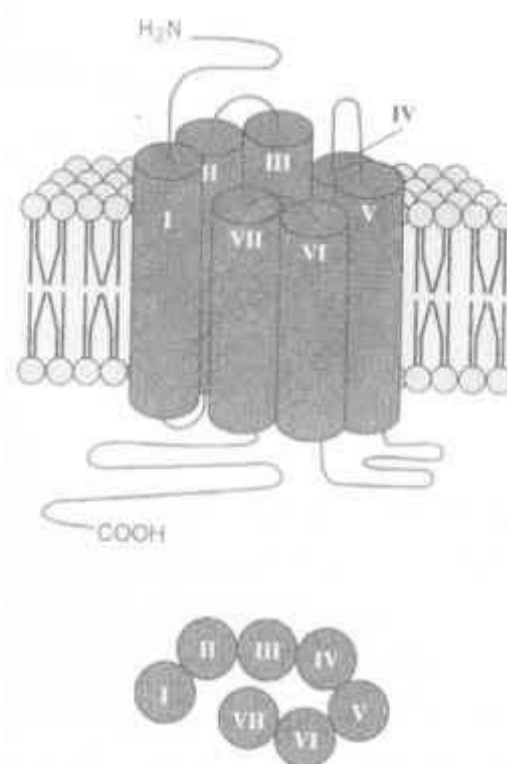
این مارپیچ‌های α پل زنده بر روی غشاء به وجود می‌آید. دومین ترانس ممبران VI ممکن است در تحریک آدنیلات سیکلاز نقش داشته باشد. جایگزینی یک ریشه سیستین اختصاصی در این دومین، تولید جهشی می‌کند که خصوصیات اتصال به لیگاند آن طبیعی است، ولی کاهش توانایی برای تحریک آدنیلات سیکلاز را دارد.

درون‌کشی گیرنده‌ها

بسیاری از انواع کمپلکس‌های گیرنده-هورمون به واسطه آندوسیتوز به داخل سلول کشانده می‌شوند (شکل ۲۵-۲۲). برای رخداده آندوسیتوز، کمپلکس پلی‌پپتید-گیرنده وارد حفرات پوشیده‌ای^۱ می‌شود که فرورفتگی‌هایی از غشاء پلاسمایی در داخل سیتوپلاسم می‌باشند. این حفرات پوشیده از غشاء جدا شده و تولید وزیکول‌هایی پوشیده‌ای می‌کنند که پوشش خود را از دست داده و در اثر ادغام با یکدیگر تولید وزیکول‌هایی تحت عنوان رسپتوزوم^۲ می‌کنند. گیرنده‌ها و لیگاندهای موجود در داخل این رسپتوزوم‌ها، سرنوشت‌های متفاوتی دارند. به دنبال ادغام با دستگاه گلژی، گیرنده‌ها ممکن است به سطح سلول برگردند. به طریق دیگر، وزیکول‌های پوشیده با لیزوزوم‌ها ادغام شده و حاوی آنزیم‌های پروتولیتیک هستند که هم گیرنده و هم هورمون را تجزیه می‌کنند. برخی کمپلکس‌های هورمون-گیرنده در لیزوزوم جدا شده و تنها هورمون تجزیه می‌شود؛ سپس گیرنده به صورت سالم به غشاء پلاسمایی برمی‌گردد. گیرنده‌ها همچنین ممکن است در غیاب لیگاند خارجی، در داخل حفرات پوشیده متمرکز شده و به شکل ثابتی که وابسته به لیگاند نیست، بین داخل و خارج سلول چرخش کند.

کلاترین درون‌کشی کمپلکس‌های هورمون-گیرنده را از غشاء پلاسمایی هدایت می‌کند

جزء پروتئینی اصلی وزیکول پوشیده را کلاترین تشکیل می‌دهد که یک پروتئین غیرگلیکوزیله (180 kDa) است و توالی اسید آمینه‌ای آن شدیداً حفظ شده می‌باشد. وزیکول پوشیده حاوی 70% کلاترین، 5% پلی‌پپتیدهایی با حدود 35 و 25 kDa پلی‌پپتیدهایی با $50-100 \text{ kDa}$ می‌باشد. وزیکول‌های پوشیده یک ساختمان سطحی شبکه-مانند متشکل از شش‌گوش‌ها^۳ و پنج‌گوش‌هایی^۴ است (شکل ۲۶-۲۲). سه ملکول کلاترین در سمت سیتوپلاسمی غشاء پلاسمایی یک رأس^۵ چندوجهی و دو ملکول کلاترین در ایجاد یک لبه نقش دارند. یک وزیکول پوشیده با قطر 200 nm حدود 1000 ملکول کلاترین دارد که شبکه‌ها یا قفسه‌های شبکه‌ای انعطاف‌پذیری را به وجود می‌آورند که داربست‌هایی را برای جوانه‌زدن وزیکول ایجاد می‌کنند. تکمیل فرایند جوانه‌زدن منجر به ورود وزیکول پوشیده از کلاترین بالغ به داخل سلول به طریق آندوسیتوز می‌شود.



شکل ۲۲-۲۴ آرایش فرضی گیرنده β -آدرنرژیک در غشاء. قسمت پایین شکل نمایی از بالای صفحه غشاء پلاسمایی است. فرض بر این است که مارپیچ‌های IV, VI و VII یک پاکت اتصال به لیگاند به وجود آورند که در آن مارپیچ VII بیشتر در مرکز قرار دارد.

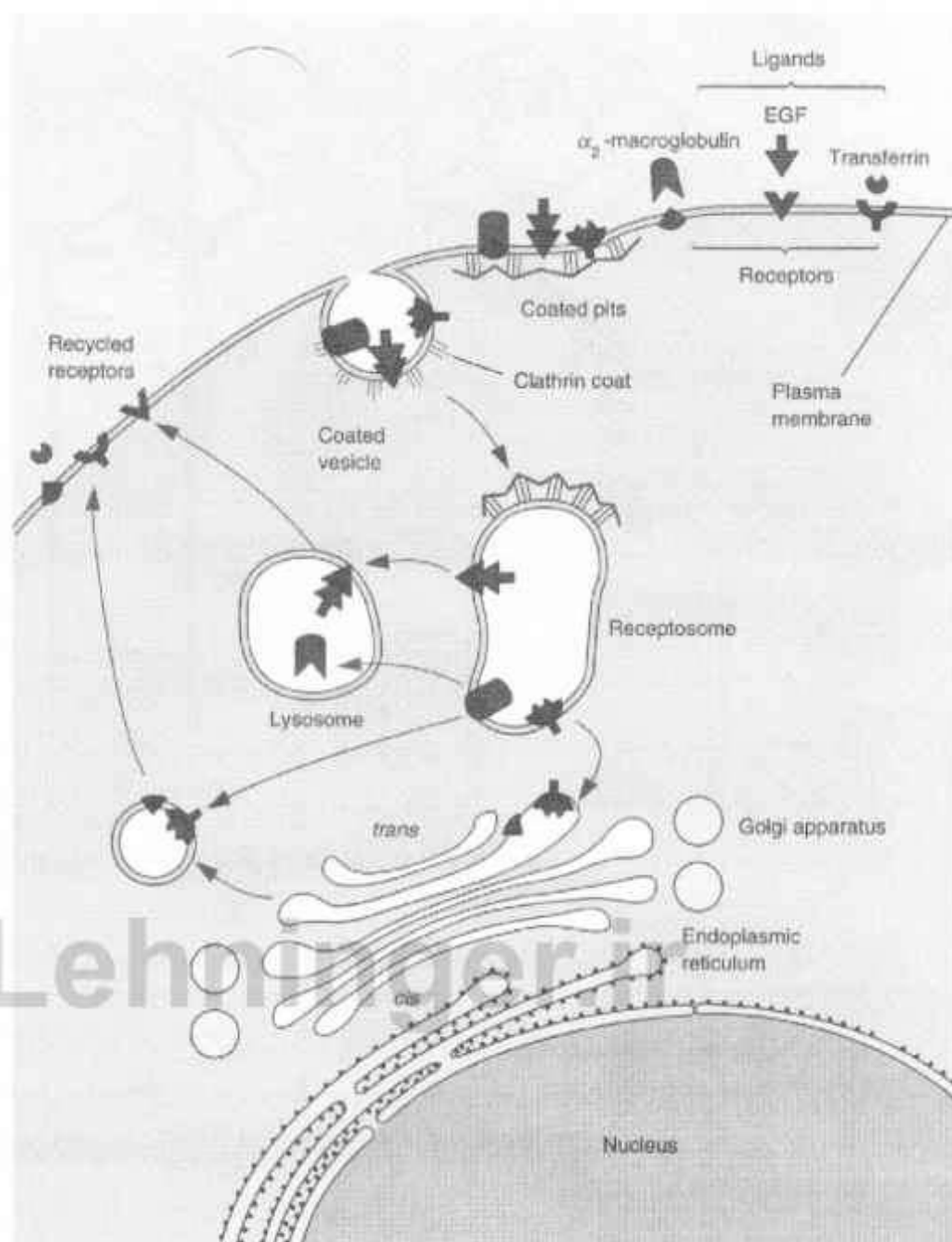
1. Coated pits

2. Receptosome

3. Hexagons

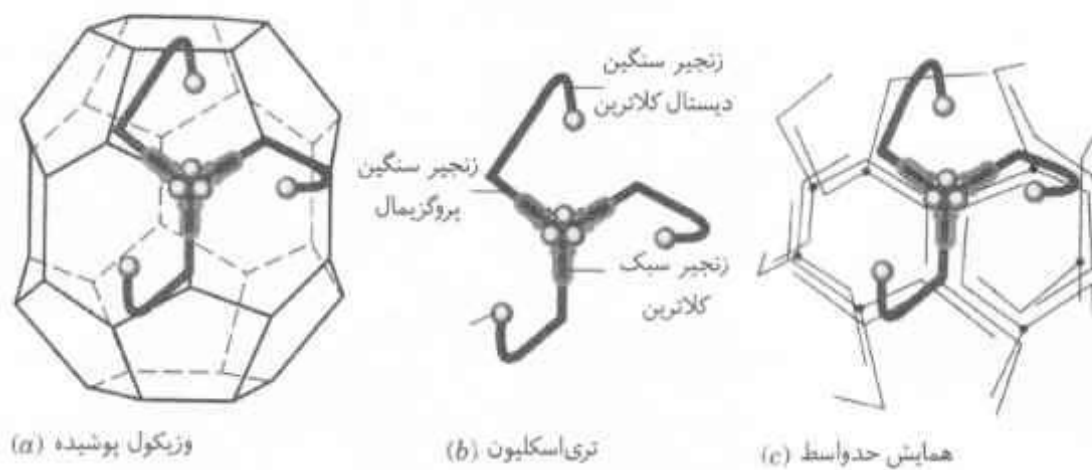
4. Pentagons

5. Vertex



شکل ۲۲-۲۵ خلاصه دیگرامی از آندوسیتوز در سلول‌ها. عناصر مورفولوژیکی مسیر آندوسیتوز براساس مقیاس کشیده نشده‌اند. لیگاندهایی که نشان داده شده‌اند شامل EGF، ترانسفرین، و β_2 -میکروگلوبولین هستند. در مورد EGF، هم لیگاند و هم گیرنده به لیزوزوم‌ها تحویل داده می‌شوند؛ در مورد ترانسفرین، هم لیگاند و هم گیرنده دوباره به سطح سلول برمی‌گردند؛ و در مورد β_2 -میکروگلوبولین، لیگاند به لیزوزوم تحویل داده می‌شود، ولی گیرنده دوباره از طریق دستگاه گلژی به سطح سلول برمی‌گردد.

در صورتی که این هسته حاوی یک جایگاه اتصالی گیرنده یا یک جایگاه اتصالی لیگاندی باشد، با آندوسیتوز یک گیرنده یا لیگاند سالم به داخل سلول ارائه می‌شود. برای مثال، فاکتورهای رشد به یک گیرنده غشاء سلولی اتصال می‌یابند، ولی حوادثی را آغاز می‌کنند که منجر به میتوز می‌شوند. انتقال پیام ممکن است با اثر بر روی یک پروتئین سیتوپلاسمی اختصاصی (فاکتور رونویسی) رخ دهد که به داخل هسته انتقال می‌یابد. درون‌کشی یک لیگاند سالم می‌تواند امکان تعامل آن با یک گیرنده هسته‌ای را فراهم سازد. با وجود اینکه این نوع مکانیسم‌ها فرضی هستند، دلیلی منطقی را برای همکاری آندوسیتوز



شکل ۲۲-۲۶ ساختمان و همایش یک وزیکول پوشیده. (a) یک وزیکول شاخص پوشیده با قطر ۴۰ nm که توسط یک شبکه رشته‌ای از پروتئین‌ها احاطه شده است. یک تری اسکلیون کلترینی در هر ۳۶ رأس این پوشش متمرکز می‌باشد. (b) جزئیات یک تری اسکلیون کلترینی. هر سه زنجر سنگین کلترینی به صورت

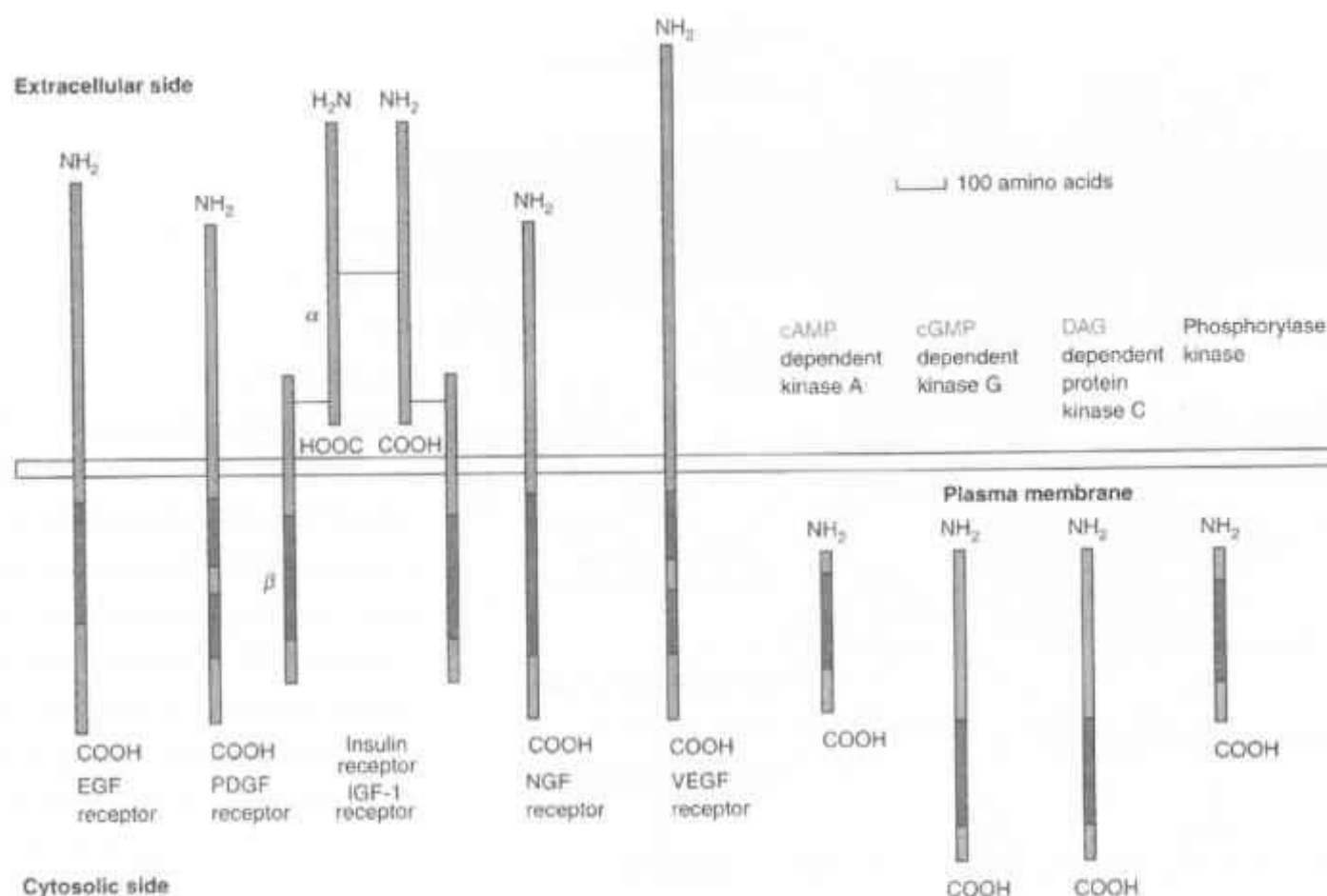
در انتقال پیام فراهم می‌کنند. آندوسیتوز سبب کاهش پاسخ سلول به هورمون می‌شود، زیرا تعداد گیرنده‌های سطح سلولی را کاهش می‌دهد. لذا درون‌کشی گیرنده‌ها به طریق آندوسیتوز منجر به تنظیم-کاهشی^۱ و کاهش حساسیت هورمونی می‌گردد.

۲۲-۶ • آبشارهای هورمونی داخل سلولی: پروتئین کینازها

بسیاری از هورمون‌هایی که به گیرنده‌های غشایی سلول اتصال می‌یابند، پیام‌های خود را از طریق پیامبرهای دومی ارسال می‌کنند که پروتئین کینازهای اختصاصی را فعال می‌سازند؛ cAMP پروتئین کیناز A، DAG پروتئین کیناز C و cGMP پروتئین کیناز G را فعال می‌کنند (ص ۷۱۲). سیستم‌های دیگری که شیوع کمتری دارند، مستلزم هیدرولیز فسفاتیل کولین یا اسفنگومیلین غشایی هستند. برخی هورمون‌ها نظیر TSH برای انتقال پیام خود از چندین سیستم پیامبر دوم داخل سلولی استفاده می‌کنند.

برخی پروتئین‌های اختصاصی توسط پروتئین کیناز A و برخی دیگر توسط پروتئین کیناز C فسفریله می‌شوند. هم PKA و هم PKC ریشه‌های سرین و ترئونین را فسفریله می‌کنند. پروتئین کینازهایی که ریشه‌های تیروزین را فسفریله می‌کنند، در دومن سیتوپلاسمی برخی گیرنده‌های غشایی، به‌خصوص گیرنده‌های مربوط به فاکتورهای رشد، یافت می‌شوند. گیرنده‌های مربوط به انسولین و IGF-I حاوی دومن و فعالیت تیروزین کینازی هستند. در شکل ۲۲-۲۷ موقعیت این دومن‌ها در برخی تیروزین کینازهای گیرنده‌ای، نسبت به غشاء پلاسمایی، نشان داده شده است. این دومن‌های پروتئین کینازی از نظر توالی مشترک هستند که پیدایش آنها از یک ژن ابتدایی مشترک را مطرح می‌کند. چند تیروزین کیناز اختصاصی که به عنوان گیرنده ترانس ممبران عمل می‌کنند، در شکل ۲۲-۲۷ نشان داده

1. Down-regulation



شکل ۲۲-۲۷ پروتئین کینازهای غشاء پلاسمایی یا سیتوزولی که موقعیت و دومن‌های کاتالیتیکی را نشان می‌دهند. در هر مورد، دومن کاتالیتیک (ناحیه قرمز) حدود ۲۵۰ ریشه اسید آمینه طول دارد. مخفف‌ها: EGF، فاکتور رشد عصبی؛ VEGF، فاکتور رشد آندوتلیال عروقی.

شکل ۲۲-۲۷ پروتئین کینازهای غشاء پلاسمایی یا سیتوزولی که موقعیت و دومن‌های کاتالیتیکی را نشان می‌دهند. در هر مورد، دومن کاتالیتیک (ناحیه قرمز) حدود ۲۵۰ ریشه اسید آمینه طول دارد. مخفف‌ها: EGF، فاکتور رشد عصبی؛ VEGF، فاکتور رشد آندوتلیال عروقی.

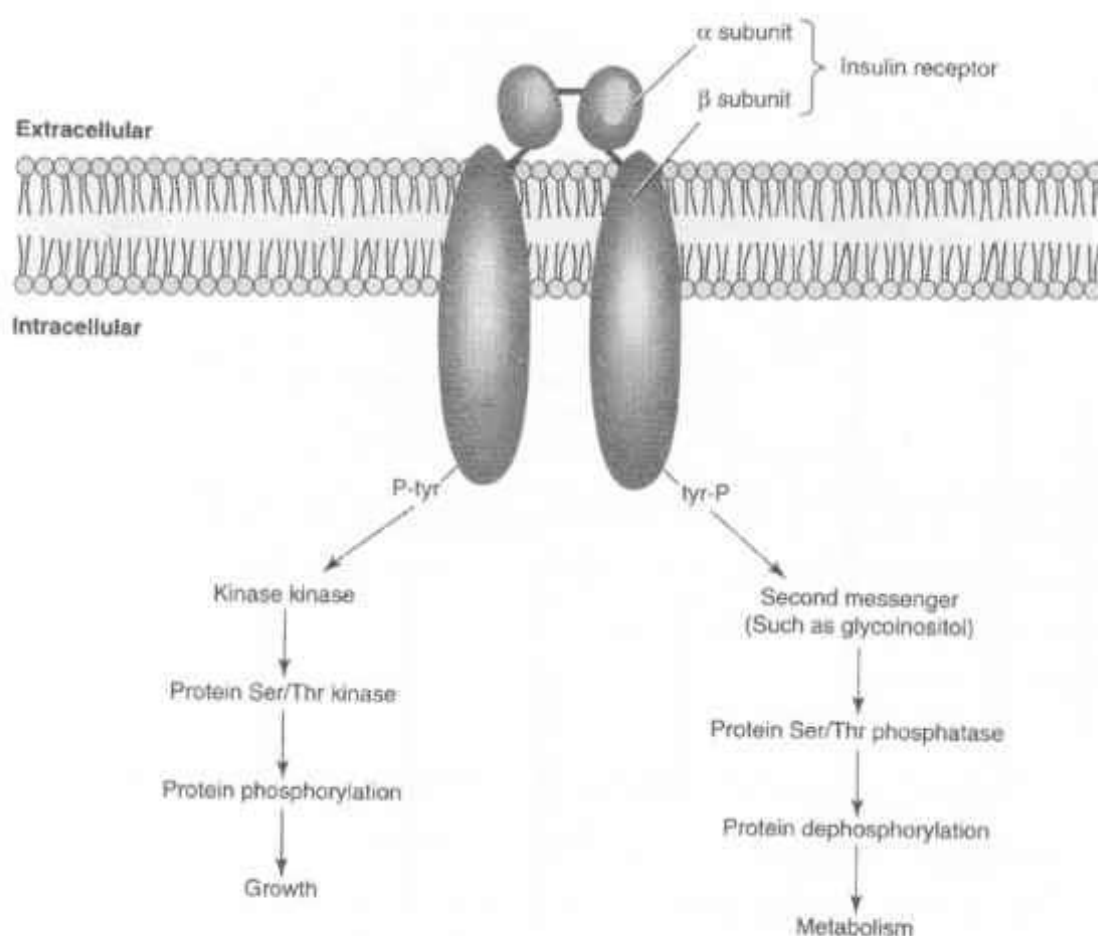
شده‌اند. پلی‌پپتیدهای α (خارج سلولی) و β (ترانس‌ممبران) گیرنده انسولین توسط یک زن‌کد می‌شوند که تولید یک پیش‌ساز پروتئینی می‌کند که به دو زیرواحد α و β با اتصال دی‌سولفیدی به یکدیگر تجزیه می‌گردد. به‌طور کلی، پروتئین‌هایی که با فسفریلاسیون-دفسفریلاسیون تنظیم می‌شوند، معمولاً چندین جایگاه فسفریلاسیون دارند و ممکن است توسط بیش از یک پروتئین کیناز فسفریله شوند.

گیرنده انسولین: هدایت پیام از طریق تیروزین کیناز

زیرواحدهای α -گیرنده انسولین در خارج سلول قرار دارند و جایگاه‌های اتصال انسولین هستند (شکل ۲۲-۲۷). اتصال لیگاند همراه با القاء اتوفسفریلاسیون ریشه‌های تیروزین موجود در قسمت‌های سیتوپلاسمی زیرواحدهای β می‌باشد. این اتوفسفریلاسیون سبب تسهیل در اتصال پروتئین‌های سوبسترای سیتوپلاسمی نظیر سوبسترای ۱-گیرنده انسولین^۱ (IRS-1) می‌شود. IRS-1 در حالت فسفریله به عنوان یک پروتئین لنگری^۲ برای پروتئین‌هایی عمل می‌کند که فعالیت انسولین را وساطت می‌کنند. مشخص نیست که آیا فسفریلاسیون

1. Insulin receptor substrate-1

2. Docking protein



شکل ۲۸-۲۲ مدل فرضی که دو مسیری را تشریح می‌کند که اثرات متناقض انسولین بر روی فسفریلاسیون پروتئینی را شرح می‌دهند. انسولین به‌طور همزمان سرین/ترئونین فسفریلاسیون برخی پروتئین‌ها را افزایش و بقیه را کاهش می‌دهد. این اثرات متناقض ممکن است نتیجه فعال‌سازی هم‌کینازها و هم فسفاتازها باشد. این مدل (۱) تولید یک پیامبر دوم محلول را نشان می‌دهد که به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم سرین/ترئونین فسفاتاز را فعال می‌کند، و (۲) تحریک یک آبشار از پروتئین کینازها را نشان می‌دهد که منجر به فسفریلاسیون پروتئین‌های سلولی می‌شود.

پروتئینی تنها مکانیسم مربوط به تمامی فعالیت‌های انسولین است یا خیر. پاسخ‌های خالص به این هورمون شامل اثرات متابولیک کوتاه-مدت نظیر افزایش سریع در برداشت گلوکز و اثرات بلند-مدت بر روی تمایز و رشد سلولی می‌باشند. با وجود این که گیرنده انسولین بر روی ریشه‌های تیروزین اتوفسفریله می‌شود و تیروزین‌های IRS-1 را فسفریله می‌کند، همان‌طور که در شکل ۲۸-۲۲ نشان داده شده است، سایر مدياتورها غالباً بر روی ریشه‌های سرین و ترئونین فسفریله می‌شوند. انسولین فسفریلاسیون برخی پروتئین‌ها و فسفریلاسیون پروتئین‌های دیگر را تحریک می‌کند. فعال‌سازی یا مهار آنزیم‌های اختصاصی مطرح می‌نماید که احتمال دارد مسیرهای هدایت پیام متفاوتی از گیرنده انسولین آغاز شود. ممکن است یک پیامبر دوم انسولین در غشاء سلولی آزاد گردد که مسئول اثرات متابولیکی کوتاه-مدت آن باشد. این پیامبر دوم ممکن است یک مشتق گلیکوپروتئین باشد که فسفوپروتئین فسفاتاز را تحریک می‌کند. در شکل ۲۹-۲۲ دیاگرامی از جزئیات مسیرهای هدایت پیام انسولین آورده شده است. این دیاگرام نشان می‌دهد که اتصال انسولین به زیرواحد α گیرنده سبب تسریع در اتوفسفریلاسیون یک زیرواحد β بر روی چند ریشه تیروزین می‌گردد. سپس این زیرواحد β فعال شده، فسفریلاسیون پروتئین‌های سلولی نظیر اعضاء خانواده IRS، شامل Shc و Cbl (اعضاء خانواده IRS)، را کاتالیز می‌کند (شکل-۲۹-۲۲). به دنبال فسفریلاسیون تیروزین، این پروتئین‌ها از طریق دومن‌های SH2^۱ یا

1, Src-homolog-2

کاهش فعالیت کینازی گیرنده انسولین در دیابت قندی حاملگی

در هنگام بارداری، یکی از تطابق‌های متابولیکی مهم در مادر، کاهش حساسیت نسبت به انسولین است. این تطابق به فراهم‌سازی گلوکز کافی برای جنین در حال نمو کمک می‌کند. هرچند، در برخی خانم‌های باردار، عدم تحمل گلوکز حادث می‌شود. دیابت قندی حاملگی^۱ (GDM) یک ناهنجاری جدی دوران بارداری است که حدود ۱۴٪ تمامی زنان باردار به آن مبتلا می‌شوند. این بیماری با کاهش زیادی در حساسیت به انسولین و ناتوانی در جبران با افزایش ترشح انسولین مشخص می‌شود. با وجود اینکه هم مقاومت انسولینی ناشی از حاملگی و هم GDM عموماً بعد از حاملگی بهبود می‌یابند، حدود ۳۰٪ تا ۵۰٪ زنان دارای سابقه GDM، به‌خصوص اگر چاق باشند، در ادامه زندگی مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شوند. گرچه مکانیسم‌های سلولی مسئول مقاومت به انسولین در GDM به‌طور کامل مشخص نشده است، ولی به نظر می‌رسد مقاومت به انتقال گلوکز به واسطه انسولین در عضلات اسکلتی مبتلایان به GDM بیش از زنان بارداری است که مبتلا به GDM نیستند. اطلاعات اخیر نشان می‌دهند که احتمالاً نقص در عملکرد انسولین، به‌جای کاهش تمایل اتصال گیرنده انسولین،

در بیماری‌زایی GDM نقش دارد. به‌طور اختصاصی‌تر، به‌نظر می‌رسد سلول‌های عضله اسکلتی مبتلایان به GDM، گلیکوپروتئین-۱ غشاء پلاسمایی سلول^۲ (PC-1) را بیش از حد بیان می‌کنند که طبق گزارشات از طریق تعامل مستقیم با زیرواحد‌های α و جلوگیری از تغییرات کونفورماسیونی ناشی از انسولین، مانع فعالیت تیروزین کینازی گیرنده انسولین می‌شود. به‌علاوه، به‌نظر می‌رسد فسفریلاسیون مازاد ریشه‌های سرین/ترئونین موجود در داخل گیرنده‌های انسولین عضلانی سبب تنظیم-کاهشی فعالیت تیروزین کینازی در GDM می‌شود. همچنین به‌نظر می‌رسد کاهشی در بیان و فسفریلاسیون (ریشه‌های تیروزین) سوسترای-۱ گیرنده انسولین (IRS-1؛ شکل ۲۲-۳۹) در سلول‌های عضله اسکلتی مبتلایان به GDM وجود دارد. لذا ممکن است این نقص‌های بعد از گیرنده در مسیر پیام‌رسانی انسولین در بیماری‌زایی GDM و افزایش خطر دیابت نوع ۲ در ادامه زندگی نقش داشته باشند.

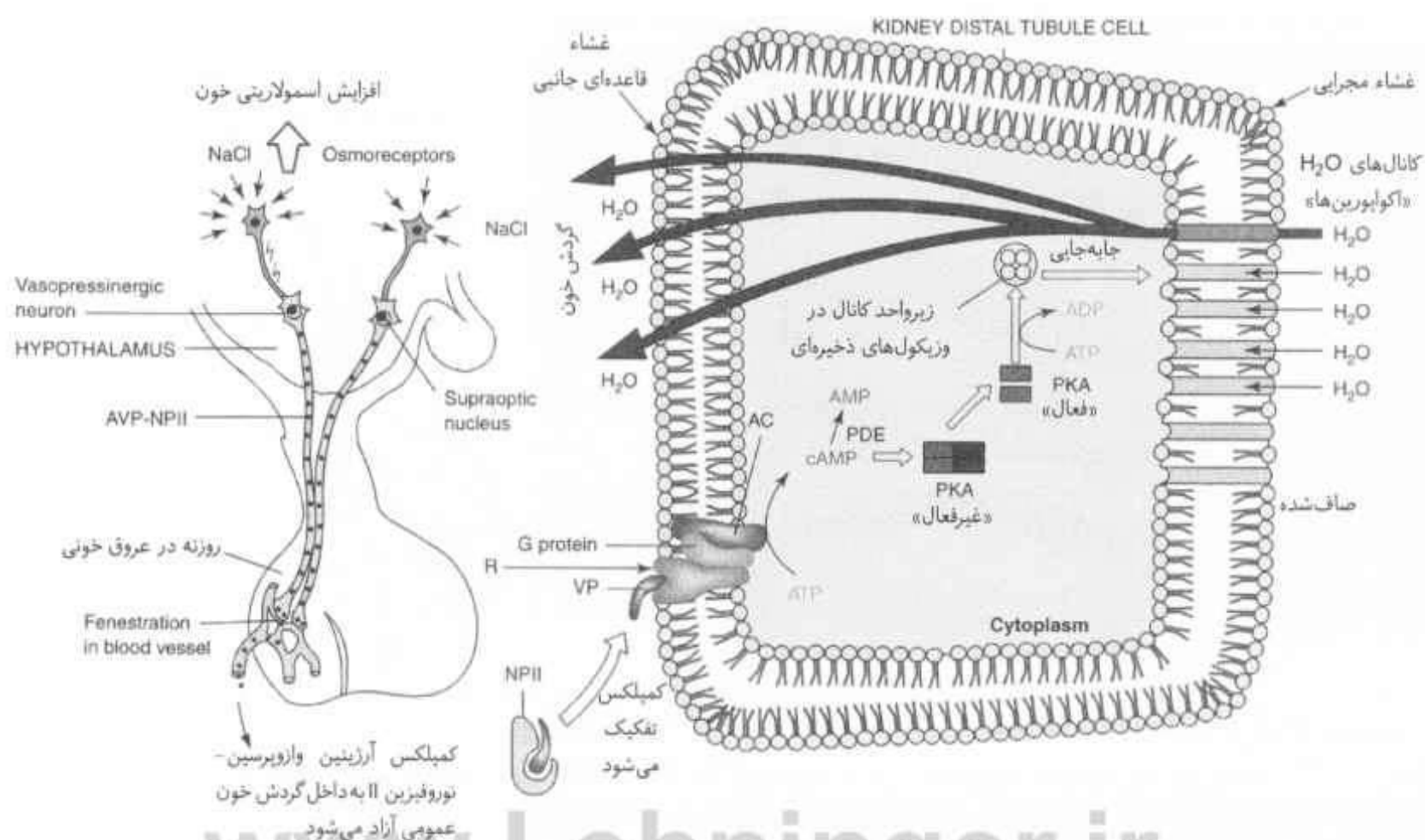
1. Gestational diabetes mellitus

2. Plasma cell membrane glycoprotein-1

از اسمورسپتورهای پاسخ‌دهنده به غلظت املاح خارج‌سلولی، آزاد می‌کنند. VP به گیرنده‌های خود در توبول‌های دیستال کلیه، هیپوفیز قدامی، سلول‌های کبدی و احتمالاً انواع دیگر سلول‌ها اتصال می‌یابد. در کلیه، AVP به گیرنده جفت‌شونده با پروتئین G خود اتصال یافته و با تحریک آدنیلات سیکلاز سبب فعال‌سازی پروتئین کیناز A می‌شود که خود از طریق فسفریلاسیون زیرواحد‌هایی عمل می‌کند که تجمع یافته و کانال‌های اختصاصی آب یا آکواپورین‌ها را به وجود می‌آورند (ص ۶۴۹). آب با عبور از سلول کلیوی به سمت قاعده‌ای جانبی رفته و بعد از ورود به گردش خون سبب کاهش غلظت نمک می‌شود. جهش‌های اختصاصی در توالی‌های قوس داخل‌سلولی و خارج‌سلولی کانال‌های آکواپورین منجر به از دست رفتن عملکرد آنها و ایجاد دیابت بی‌مزه کلیوی می‌گردد که با افزایش تشنگی و تولید حجم زیاد ادرار مشخص می‌شود. در جدول ۶-۲۲ مثال‌های دیگری از هورمون‌هایی آورده شده است که پروتئین کیناز A را فعال می‌کنند.

هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH): پروتئین کیناز C

جدول ۷-۲۲ هورمون‌های پلی‌پپتیدی را فهرست کرده است که مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول و پروتئین کیناز C را فعال می‌کند (ص ۷۲۷). با وجود اینکه AVP پروتئین کیناز A را در



شکل ۲۲-۳۰ ترشح و فعالیت آرژنین وازوپرسین در توبول‌های دیستال کلیه. آزادسازی آرژنین وازوپرسین (AVP یا VP) از هیپوفیز قدامی توسط اسمورسپتورها یا بارورسپتورها تحریک می‌شود (نشان داده نشده است). این پیام در امتداد یک نورون وازوپرسینرژیک و غده هیپوفیز امتداد می‌یابد که محل ذخیره‌سازی طبیعی این هورمون است. نوروفیزین متصل به VP نهایتاً جدا شده و این هورمون هیپوفیز خلفی به گیرنده‌های هورمونی مربوطه بر روی سلول توبول دیستال کلیه متصل می‌شود. از طریق گیرنده جفت‌شونده با پروتئین G، آدنیلات سیکلاز فعال

شده و سبب افزایش تولید cAMP از ATP می‌شود. در ادامه پروتئین کیناز وابسته به cAMP فعال می‌گردد که پروتئین‌های مختلفی نظیر زیرواحدهای مربوط به کانال‌های آکوابورین را فسفریله می‌کند. سپس این زیرواحدهای فسفریله تجمع یافته و کانال‌های آبی (آکوابورین‌ها) در داخل غشاء پلاسمایی مجرای قرار گرفته و بدین ترتیب بازجذب آب را افزایش می‌دهند. مخفف‌ها: NP11، نوروفیزین II، VP، وازوپرسین؛ R، گیرنده؛ AC، آدنیلات سیکلاز؛ و PDE، فسفودی‌استراز.

سلول‌های کلیه فعال می‌کند، این هورمون سبب فعال‌سازی پروتئین کیناز C در سلول‌های هدف دیگر می‌گردد. GnRH اثرات خود را از طریق فعال‌سازی پروتئین کیناز C به انجام می‌رساند؛ شکل ۲۲-۳۱ فعالیت این هورمون آزادکننده هیپوتالاموسی را خلاصه کرده است. به احتمال زیاد یک فیبر عصبی آمینرژیک نورون‌هایی را برای ترشح GnRH تحریک می‌کند که در ادامه وارد سیستم بسته بابی می‌شود که از طریق منافذی، هیپوتالاموس را به هیپوفیز قدامی متصل می‌کند. GnRH به گیرنده‌های غشایی مربوطه در گنادوتروپ‌ها اتصال یافته (نمایش بزرگ شده در شکل ۲۲-۳۱) و فسفولیپاز C را فعال می‌کند. هیدرولیز PIP_2 همراه با تولید دی‌اسیل‌گلیسرول (DAG) و IP_3 می‌باشد؛ سپس DAG سبب فعال‌سازی پروتئین کیناز C می‌گردد که پروتئین‌های اختصاصی را فسفریله می‌کند. IP_3 به گیرنده موجود بر روی غشاء شبکه آندوپلاسمی اتصال یافته و Ca^{2+} را از ذخایر موجود

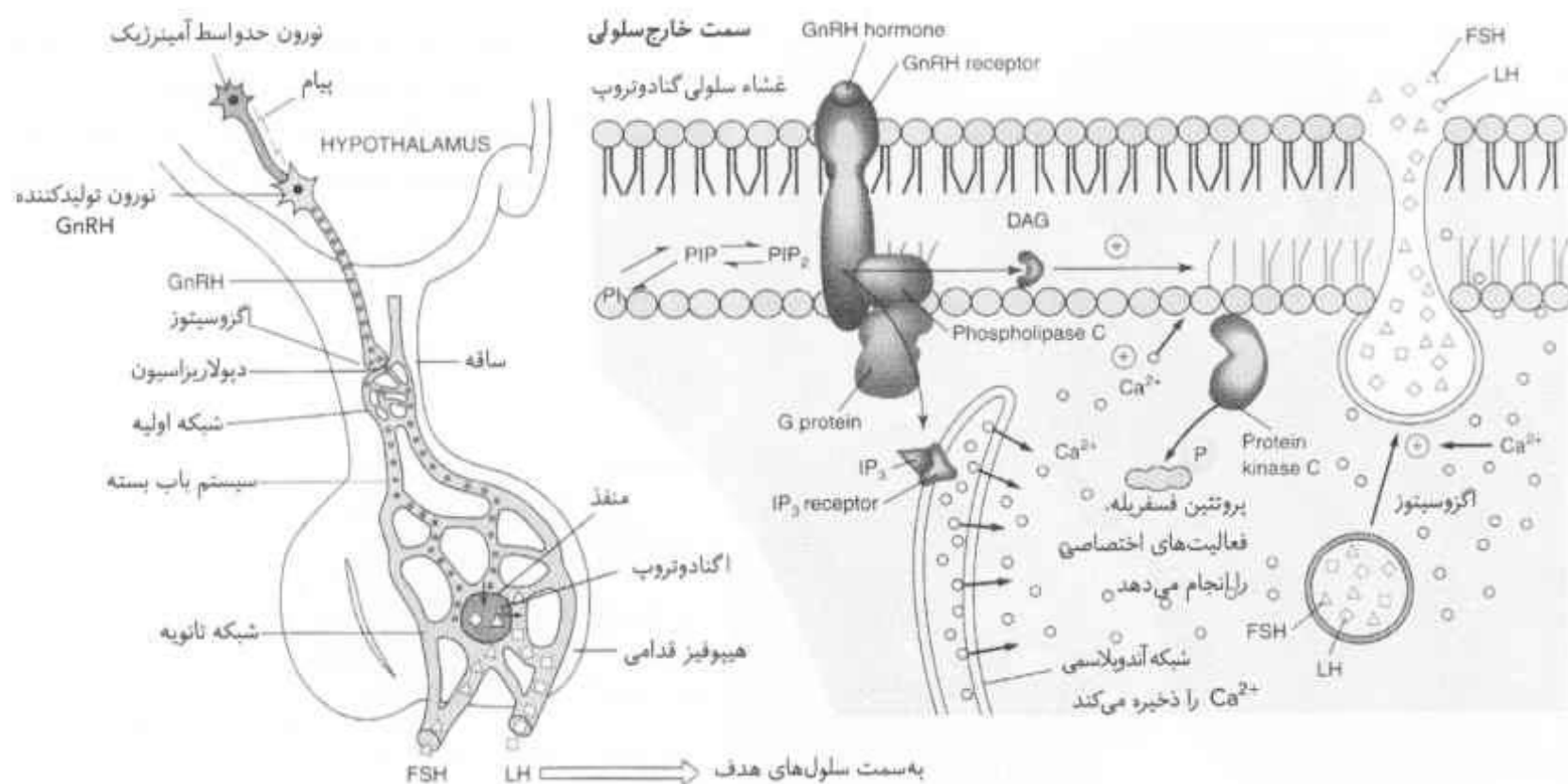
جدول ۶-۲۲ • نمونه‌هایی از هورمون‌هایی که از طریق مسیر پروتئین کیناز A عمل می‌کنند

هورمون	محل فعالیت
CRH	کورتیکوتروپ هیپوفیز قدامی
TSH	فولیکول تیروئید
LH	سلول‌های لیدیک بیضه
FSH	فولیکول بالغ در زمان تخمک‌گذاری و جسم زرد
ACTH	سلول سرتولی لوله منی ساز و فولیکول تخمدانی
	لایه داخلی سلول‌های کورتکس آدرنال
پپتیدهای اوپیوئیدی	برخی در عملکرد CNS با مسیر مهاری از طریق G_i
AVP	سلولی تیوبول دیستال کلیه
PGI_2 (پروستاگلندین)	غشاء پلاکت خون
نوراپی نفرین	
اپی نفرین	گیرنده β ؛ بیان در بافت‌های مختلف و انواع متفاوت سلول‌ها

جدول ۷-۲۲ • نمونه‌هایی از هورمون‌هایی که مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول را تحریک و پروتئین کیناز C را فعال می‌کنند

هورمون	محل فعالیت
TRH	تیروتروپ هیپوفیز قدامی برای آزادسازی TSH
GnRH	گنادوتروپ هیپوفیز قدامی برای آزادسازی LH و FSH
AVP	کورتیکوتروپ هیپوفیز قدامی؛ کمک به CRH برای آزادسازی ACTH
	هیپاتوسیت؛ سبب افزایش Ca^{2+} داخل سلولی می‌شود
TSH	فولیکول تیروئید؛ آزادسازی هورمون‌های تیروئید؛ سبب افزایش چرخه فسفاتیدیل اینوزیتول و همچنین افزایش فعالیت پروتئین کیناز A می‌شود
آنژیوتانسین II/III	سلول لایه گرانولوزای کورتکس آدرنال؛ آلدوسترون را آزاد می‌کند
اپی نفرین	سلول‌های عضله صاف که گیرنده‌های α_1 را بیان می‌کنند

در آن آزاد می‌سازد. افزایش Ca^{2+} نیز در فعال‌سازی پروتئین کیناز C نقش دارد که نهایتاً منجر به ترشح LH و FSH از همان سلول می‌شود. حداقل ۱۱ ایزوفرم پروتئین کیناز C وجود دارد که ۹ مورد آنها توسط DAG فعال می‌گردد. ایزوفرم‌های پروتئین کیناز C به‌طور طبیعی به صورت پروتئین‌های منومری در داخل سیتوپلاسم وجود دارند. آنزیم آزاد به شکلی تا می‌شود که جایگاه اتصال به پروتئین‌های سوسترای آن مسدود می‌گردد. با اتصال DAG، این آنزیم به سطح داخلی غشاء پلاسمایی انتقال یافته و در آنجا به فسفولیپیدهای اسیدی متصل می‌گردد. افزایش غلظت Ca^{2+} نیز سبب افزایش اتصال این آنزیم به غشاء می‌شود. وقتی پروتئین کیناز C اتصال یافت، پروتئین باز شده و جایگاه اتصال به سوسترهای



شکل ۲۲-۳۱ تنظیم ترشح LH و FSH توسط پروتئین کیناز C. یک طریقۀ عمومی عمل GnRH در جهت آزادسازی گنادوتروپین ها از گنادوتروپ های هیپوفیز قدامی نشان داده شده است. مخفف ها: GnRH: هورمون آزادکننده گنادوتروپین؛ FSH، هورمون محرک فولیکولی؛ LH هورمون تولیدکننده جسم زرد؛ DAG دی آسیل گلیسرول

شکل ۲۲-۳۲ دومن های وظیفه دار گیرنده $ANF-R_1$. این مدل یک دومن اتصال به ANF، دومن (های) عبورکننده از عرض غشاء، یک ناحیه حساس به پروتئولیز، یک دومن گوانیلات سیکلاز، جایگاه گوانیلاسیون (CHO)، و دو انتهای آمینو و کریوکسیل گیرنده را نشان می دهد.

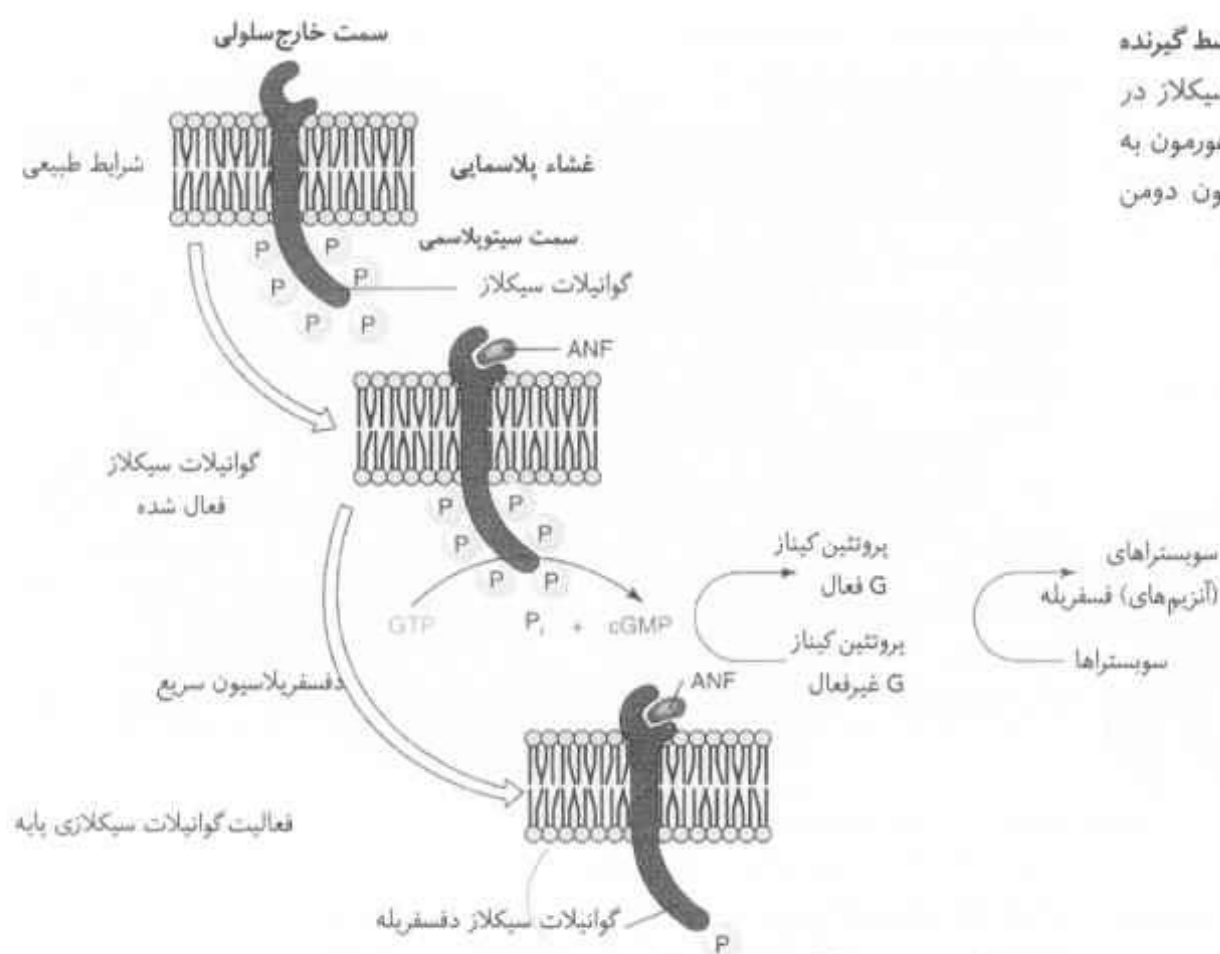


پروتئینی را در معرض قرار می دهد. این تغییر سبب فسفریلاسیون پروتئین های اتصال یافته می شود که انواع مختلفی از اثرات داخل سلولی را وساطت می کنند.

فعالیت فاکتور دهلیزی دفع کننده سدیم (ANF): پروتئین کیناز G

گیرنده فاکتور دهلیزی دفع کننده سدیم^۱ (ANF) یک پروتئین ترانس ممبران است که دومن انتهای کریوکسیل آن فعالیت گوانیلات سیکلازی دارد و دومن انتهای آمینوی آن به ANF اتصال می یابد (شکل ۲۲-۳۲). مدلی برای هدایت پیام توسط ANF در شکل ۲۲-۳۳ آورده شده است. ANF عضوی خانواده ای از پپتیدها است (شکل ۲۲-۳۴). این هورمون توسط سلول های عضله قلب در پاسخ به پیام هایی نظیر افزایش حجم خون، مصرف زیاد نمک، افزایش فشار دهلیز راست و افزایش ضربان قلب آزاد می شود. ترشح این هورمون توسط

1. Atrial natriuretic factor

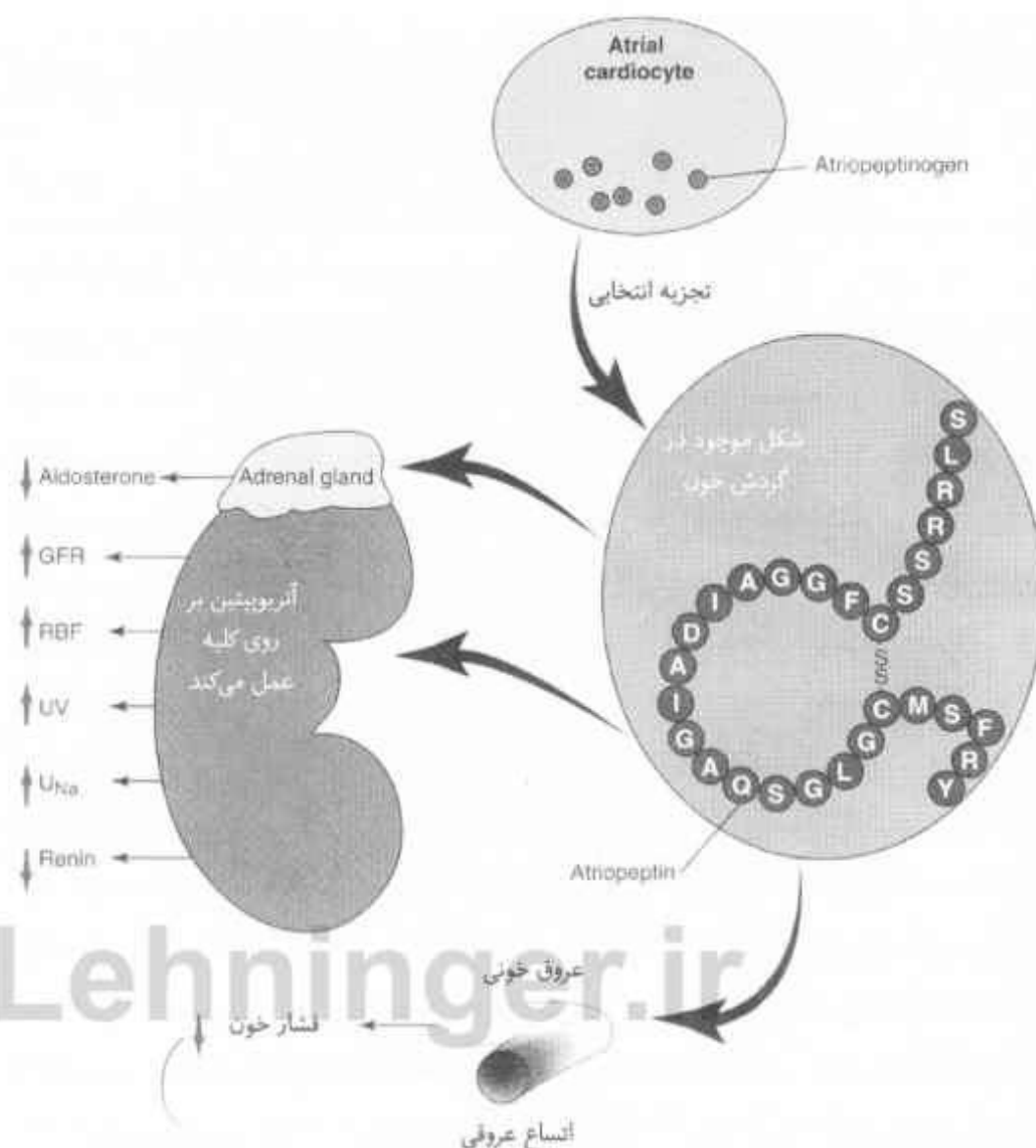


شکل ۲۲-۳۳ مدلی برای تبدیل پیام توسط گیرنده ANF. تحت شرایط طبیعی، دومن گوانیلات سیکلاز در وضعیت شدیداً فسفریله قرار دارد. با اتصال هورمون به میزان زیادی فعالیت آنزیمی و دفسفریلاسیون دومن گوانیلات سیکلاز افزایش می‌یابد.

Leu	Ala	Gly	Pro	Arg	Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly	Gly	Arg	Ile	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser	Phe	Arg	Tyr
RAT ATRIONATRIURETIC FACTOR (ANF)																																
Leu	RAT CARDIONATRIN I (C-terminal segment)																															Tyr
Ser	RAT AURICULIN B																															Tyr
Arg	RAT ATRIONATRIURETIC FACTOR																															Tyr
Arg	ATRIOPEPTIN I																															Ser
Ser	ATRIOPEPTIN II																															Arg
Ser	ATRIOPEPTIN III																															Tyr
Ser	HUMAN ATRIONATRIURETIC FACTOR (ANF)																															Tyr

شکل ۲۲-۳۴ پپتیدهای دهلیزی دفع‌کننده سدیم. این پپتیدهای مشتق شده ANF سبب شل شدن عضله صاف عروقی و اتساع عروقی به همراه دفع ادراری سدیم و سایر اثرات مورد بحث در متن می‌شوند.

شکل ۲۲-۳۵ دی‌گرام شماتیک سیستم هورمونی فاکتور دفع‌کننده سدیم-آتروپتین. پروهورمون در گرانول‌های دور هسته‌ای در کاردیوسیت‌های شریانی ذخیره می‌شود. افزایش حجم عروقی منجر به تجزیه آتروپتینوزن و آزادسازی آتروپتین می‌شود که خود سبب افزایش سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR)، جریان خون کلیوی (RBF)، حجم ادرار (UV)، دفع سدیم U_{Na} به همراه کاهش فعالیت رنین پلاسمایی و ترشح آلدوسترون و آرژنین وازوپرسین می‌گردد. با اتساع عروقی، فشار خون (BP) کاهش می‌یابد. برعکس، کاهش حجم عروقی سبب کاهش میزان آتروپتین در گردش خون می‌شود.



فعال‌کننده‌های پروتئین کیناز C قلبی تحریک و توسط فعال‌کننده‌های پروتئین کیناز A کاهش می‌یابد. این فعالیت‌های مخالف ممکن است به ترتیب به واسطه گیرنده‌های α - و β -آدرنرژیک انجام شوند. در شکل ۲۲-۳۵ مروری بر ترشح ANF و اثرات آن آورده شده است. ANF به صورت یک دایمر ترشح می‌شود، ولی تنها شکل مونومری آن به گیرنده اتصال می‌یابد. ANF میزان فیلتراسیون گلومرولی را افزایش داده و منجر به افزایش حجم ادرار و دفع یون سدیم می‌شود. ترشح رنین و آلدوسترون کاهش یافته و از انقباض عروقی حاصل از آنژیوتانسین II جلوگیری می‌شود که نتیجه آن گشادشدن عروق کلیه و سایر بسترهای عروقی و شریان‌های بزرگ می‌باشد. ANF این اثرات را از طریق گیرنده غشایی خود به اجرا می‌گذارد که دومین داخل سلولی آن فعالیت گوانیلات سیکلازی دارد (شکل ۲۲-۳۳ را ببینید). cGMP تولیدی سبب فعال‌سازی پروتئین کیناز G می‌شود که خود منجر به فسفریلاسیون پروتئین‌های سلولی دیگر در این مسیر می‌گردد. بسیاری از آنالوگ‌های ANF به گیرنده‌هایی در کلیه اتصال می‌یابند، ولی نمی‌توانند یک پاسخ فیزیولوژیک را به وجود آورند. این موضوع مطرح می‌کند که این گیرنده‌ها ممکن است به عنوان جایگاه‌های اتصالی

ذخیره سازی - پاکسازی محیطی اختصاصی برای ANF عمل کنند و مقادیر پلاسمایی آن را تعدیل نمایند.

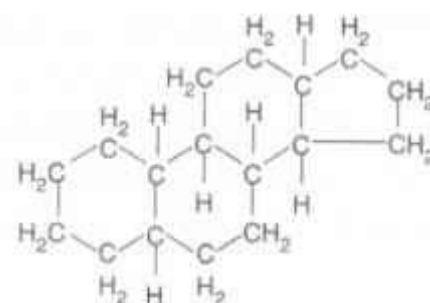
۲۲-۷ • هورمون های استروئیدی

ساختمان و فعالیت هورمون های استروئیدی

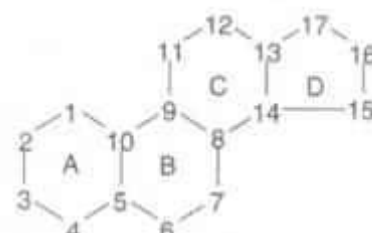
هورمون های استروئیدی به هورمون های جنسی و پروژسترونی به همراه هورمون های آدرنوکورتیکالی تقسیم می شوند. این هورمون ها در غدد جنسی (تخمدان ها و بیضه ها) و کورتکس آدرنال از کلسترول و از طریق ترکیب واسطه Δ^5 -پرگنولون سنتز می گردند. اساس ساختمان این ترکیبات را هسته سیکلوپنتانوپرهیدروفنانترن تشکیل می دهد؛ شماره گذاری این سیستم حلقوی و حروف گذاری حلقه های آن در شکل ۲۲-۳۶ نشان داده شده است. تبدیل هورمون های استروئیدی به اشکال دارای فعالیت کمتر یا غیرفعال مستلزم ایجاد تغییراتی در استخلاف های حلقه، به جای خود حلقه، می باشد. جدول ۲۲-۸ هورمون های استروئیدی اصلی و فعالیت های اصلی آنها را در انسان خلاصه کرده است. بسیاری از آنها ساختمان کلی مشابهی دارند، در حالی که گیرنده آنها می تواند بسیار اختصاصی عمل کند. گیرنده های مربوط به کورتیزول و آلدوسترون می توانند به هر کدام از این لیگاندها اتصال یابند، ولی گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی تمایل پایی برای اتصال به آلدوسترون دارد. هورمون های استروئیدی بر اساس تعداد کربن های خود طبقه بندی می شوند. بر همین اساس، استروئیدهای ۲۱ کربنه شامل پروژسترون، کورتیزول و آلدوسترون می باشند؛ تستوسترون و دهیدرواپی آندروسترون ۱۹ کربنه هستند؛ و 17β -استرادیول یک استروئید ۱۸ کربنه است. هورمون های جنسی را می توان به راحتی به انواع آندروژن ها (۱۹ کربنه)، استروژن ها (۱۸ کربنه) یا استروئیدهای پروژسترونی یا آدرنالی (۲۱ کربنه) تفکیک نمود. برای مثال، گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها (به طور شاخص، آلدوسترون) یک OH یا اکسیژن در کربن ۱۱ دارند. استروژن ها فاقد گروم متیل کربن ۱۹ بوده و حلقه A آنها سه پیوند دوگانه دارد. بسیاری از گیرنده های استروئیدی اساساً حلقه A هورمون اختصاصی خود را شناسایی می کنند. برای مثال، گیرنده استروژن می تواند حلقه A استرادیول را که به خارج صفحه حلقه های B-C-D امتداد یافته است، از حلقه های A موجود در سایر استروئیدها تمایز دهد که هم صفحه با حلقه های B-C-D هستند. این ارتباط بین حلقه A و حلقه های B-C-D در شکل ۲۲-۳۷ شرح داده شده است.

بیوسنتز هورمون های استروئیدی

مسیرهای تبدیل کلسترول به هورمون های استروئیدی کورتکس آدرنال در شکل ۲۲-۳۸ نمایش داده شده اند. با شکسته شدن زنجیر جانبی کلسترول، تولید Δ^5 -پرگنولون و ایزوکاپروآلدئید می شود. Δ^5 -پرگنولون پیش ساز مورد نیاز برای سنتز تمامی هورمون های استروئیدی



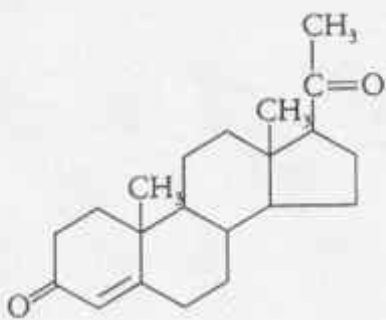
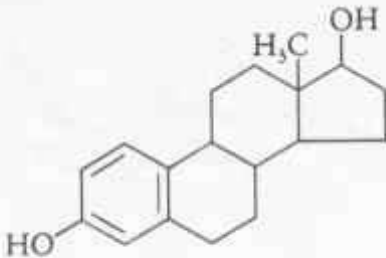
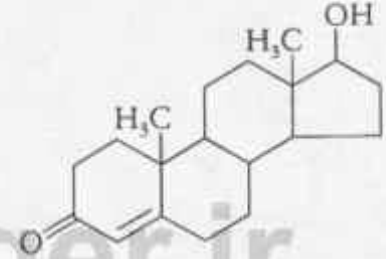
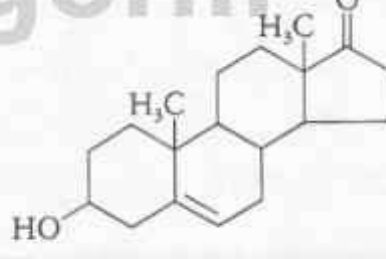
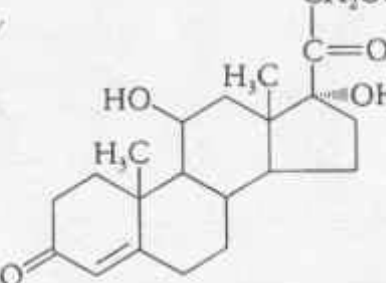
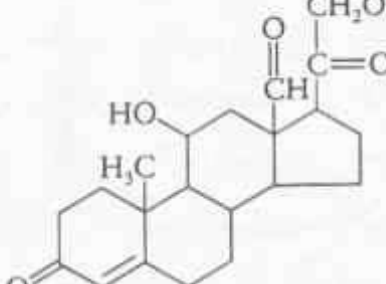
Cyclopentanoperhydrophenanthrene nucleus



سیستم شماره گذاری کربن ها

شکل ۲۲-۳۶ هسته استروئیدی.

جدول ۸-۲۲ • هورمون‌های استروئیدی اصلی انسان

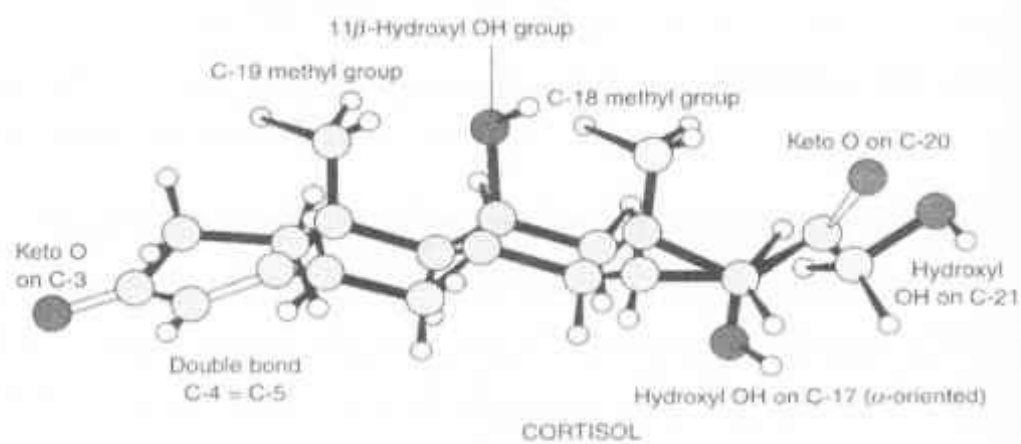
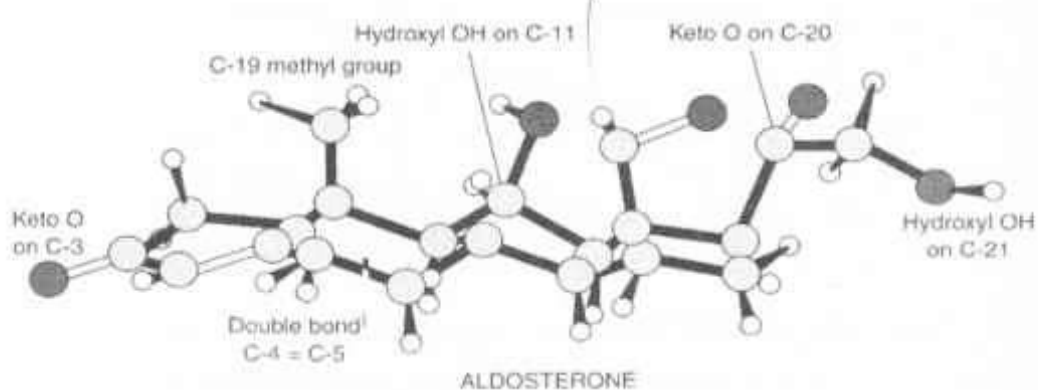
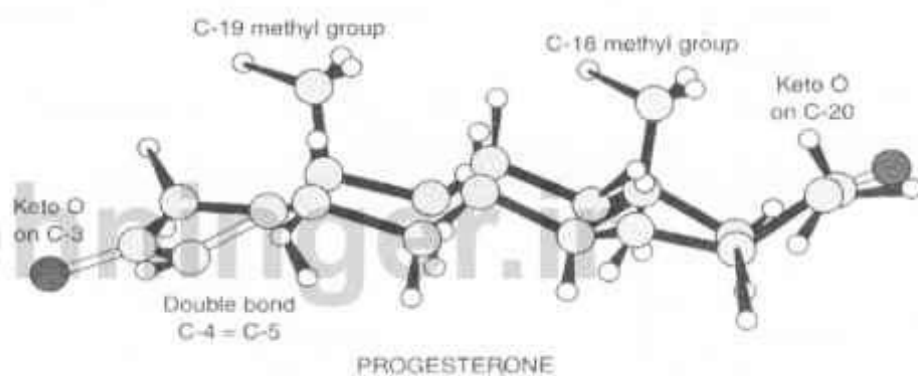
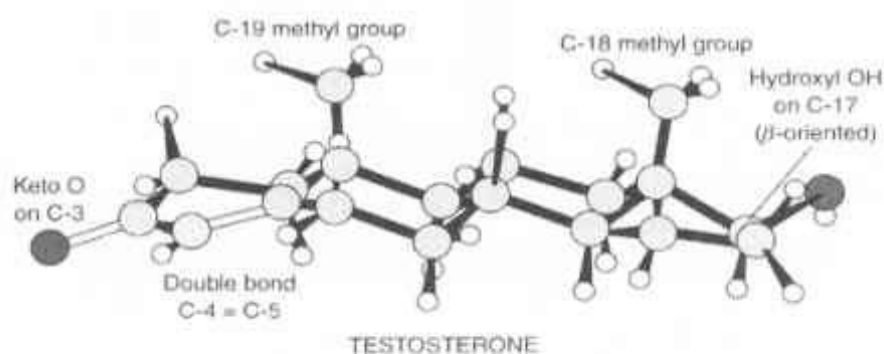
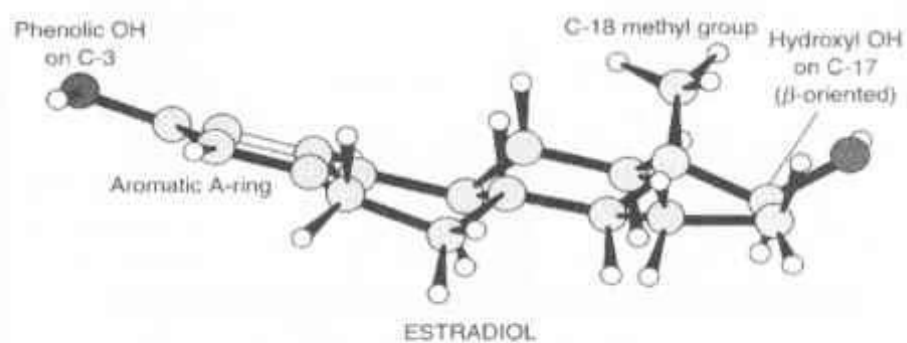
هورمون	ساختار	ترشح از	پیام ترشح	فعالیت‌ها
Progesterone		جسم زرد	LH	(همراه با استرادیول) حفظ آندومتر رحم برای کاشته شدن اووسیت بارور شده تمایز غده پستانی
17 β -Estradiol		فولیکول تخمدان؛ جسم زرد؛ (سلول سرتولی)	FSH	زن: تنظیم ترشح گنادوتروپین در چرخه تخمدانی؛ حفظ (همراه با پروژسترون) آندومتر رحم؛ رشد غده پستانی، مرد: مهارکننده پس‌نوردی منفی سنتز تستوسترون توسط سلول لیدیگ
Testosterone		سلول‌های لیدیگ بیضه؛ (غده آدرنال)؛ تخمدان	LH	مرد: مورد نیاز برای اسپرماتوژنز؛ تبدیل به آندروژن قوی‌تر دی‌هیدروتستوسترون، در برخی بافت‌های هدف نظیر غده پروستات؛ خصوصیات جنسی ثانویه (در برخی بافت‌ها، تستوسترون هورمون فعال است) اثرات حفاظتی مختلف کورتکس آدرنال (ضد سرطان، ضد افزایش سن)؛ آندروژن ضعیف؛ می‌تواند به استروژن تبدیل شود؛ هنوز گیرنده‌ای برای آن شناخته نشده است
Dehydroepiandrosterone		سلول‌های ویکولاریس کورتکس آدرنال	ACTH	
Cortisol		سلول‌های فاسیکولاری کورتکس آدرنال	ACTH	تطابق کورتکس آدرنال با استرس از طریق بیان‌های فنوتیپی مختلف سلولی؛ متابولیسم پروتئین، کربوهیدرات و لیپید را تنظیم می‌کند؛ اثرات سرکوب‌کننده ایمنی
Aldosterone		سلول‌های گرانولوزای کورتکس آدرنال	Angiotensin II/III	در کلیه از طریق کانال هدایتی سبب بازجذب یون سدیم می‌شود؛ تعادل آب و نمک را کنترل می‌کند؛ با افزایش حجم خون، فشار خون را افزایش می‌دهد

جدول ۸-۲۲ • هورمون‌های استروئیدی اصلی انسان (ادامه)

هورمون	ساختار	توضیح از	پیام توضیح	فعالیت‌ها
1,25-Dihydroxy-vitamin D ₃		ویتامین D در پوست بعد از تماس با UV تولید می‌شود؛ هیدروکسیلاسیون توبول پروگزیمال کلیه در کبد و کلیه منجر به تولید شکل فعال هورمون می‌شود	PTH (تحریک سیستم هیدروکسیلاسیون توبول پروگزیمال کلیه)	تسهیل جذب Ca^{2+} و فسفات توسط سلول‌های اپی تلیال روده؛ پروتئین اتصال کلسیم داخل سلولی را القاء می‌کند

^a LH، هورمون تولیدکننده جسم زرد؛ FSH، هورمون محرک فولیکولی؛ ACTH، هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک؛ PTH، هورمون پاراتیروئید.

است. پرگنولون توسط 3β -آل دهیدروژناز و Δ^5 -ایزومراز مستقیماً به پروژسترون تبدیل می‌گردد. این دهیدروژناز گروه ۳-هیدروکسیل پرگنولون را به یک گروه ۳-کتو تبدیل می‌کند و ایزومراز پیوند دوگانه را از حلقه B به حلقه A جابه‌جا می‌کند تا تولید پروژسترون شود. در جسم زرد تخمدانی، قسمت اعظم سنتز استروئید در اینجا متوقف می‌شود. تبدیل پرگنولون به آلدوسترون در سلول‌های لایه گرانولوزا نیاز به ۲۱-هیدروکسیلاز شبکه آندوپلاسمی به همراه 11β -هیدروکسیلاز و ۱۸-هیدروکسیلاز موجود در میتوکندری دارد. برای تولید کورتیزول، اساساً در سلول‌های لایه فاسیکولاتای آدرنال، نیاز به ۱۷-هیدروکسیلاز و ۲۱-هیدروکسیلاز موجود در شبکه آندوپلاسمی همراه با 11β -هیدروکسیلاز میتوکندریایی می‌باشد. هیدروکسیلازهای موجود در شبکه آندوپلاسمی، آنزیم‌های سیتوکروم P450 (CYP) (ص ۵۷۷) هستند. در سلول‌های لایه رتیکولاریس آدرنال، Δ^5 -پرگنولون توسط 17α -هیدروکسیلاز موجود در شبکه آندوپلاسمی ابتدا به 17α -هیدروکسی پرگنولون و سپس توسط یک سیستم تجزیه زنجیر به دهیدرواپی آندروسترون تبدیل می‌شود. کلسترول از طریق Δ^5 -پرگنولون و پروژسترون به هورمون‌های استروئیدی تبدیل می‌شود (شکل ۲۲-۳۹). پروژسترون با فعالیت آنزیم‌های سیتوپلاسمی و ۱۷-دهیدروژناز به تستوسترون تبدیل می‌گردد. تستوسترون یکی از محصولات ترشحی اصلی در سلول‌های لیدیگ بیضه است و در برخی، ولی نه تمامی، سلول‌های هدف آندروژن، قبل از اتصال با تمایل بالا به گیرنده آندروژنی داخل سلولی، به دی‌هیدروتستوسترون تبدیل می‌گردد. برای این احیاء نیاز به فعالیت 5α -ردوکتاز موجود در شبکه آندوپلاسمی و هسته است. همان‌طور که قبلاً اشاره شد، پرگنولون می‌تواند وارد مسیر دیگری شده و تولید دهیدرواپی آندروسترون کند. سپس این آندروژن ضعیف می‌تواند به آندروستن دیون و بعداً تستوسترون تبدیل گردد. استرادیول با فعالیت سیستم آروماتاز بر روی تستوسترون تولید می‌شود.



شکل ۲۲-۳۷ نمایش‌های «گوی و میله» برخی هورمون‌های استروئیدی که با روش‌های کریستالوگرافی اشعه-X تعیین شده‌اند. جزئیات هر کدام از این ساختمان‌ها مشخص شده است.

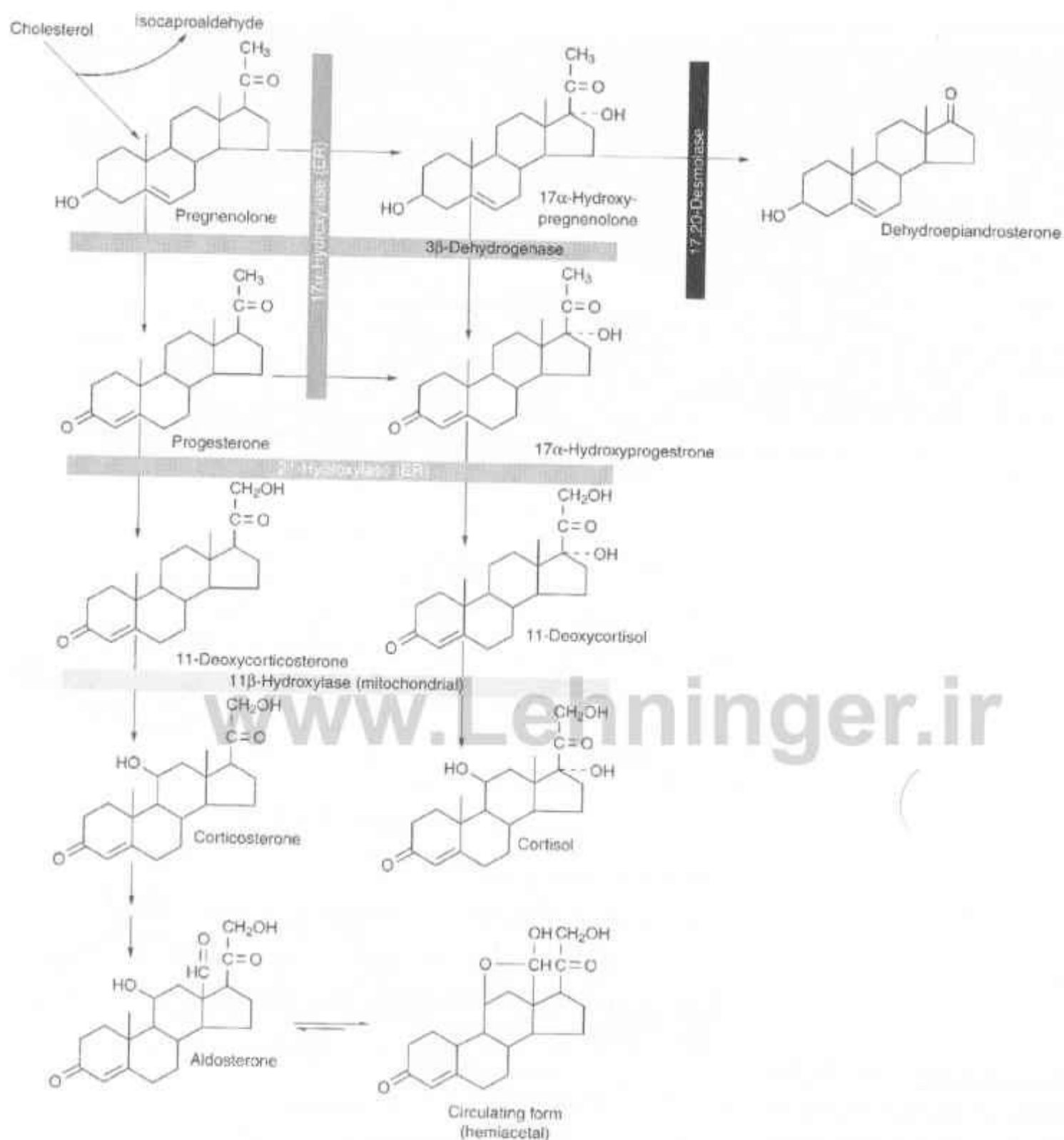
در آلدوسترون، گروه‌بندی استال به صورت

$$R-CH \begin{matrix} \nearrow OR_1 \\ \searrow OR_2 \end{matrix}$$

و گروه‌بندی همی‌استال به صورت

$$\begin{matrix} R_1 & OR_3 \\ & \diagdown \diagup \\ C & \\ & \diagup \diagdown \\ R_2 & OH \end{matrix}$$

می‌باشد که در آنها R_1 ، R_2 و R_3 اشاره به استخلاف‌های متفاوت دارند.



شکل ۲۲-۳۸ تبدیل کلسترول به هورمون‌های قشری آدرنال. تمامی ترکیبات واسطه آورده نشده‌اند و تنها آنزیم‌های دارای اهمیت بالینی نشان داده شده‌اند.

هیدروکسیلازهای شبکه آندوپلاسمی که در سنتز هورمون‌های استروئیدی نقش دارند، از اکسیژن ملکولی (O_2) برای افزودن اتم اکسیژن به ساختمان استروئیدی (به صورت یک OH) استفاده می‌کنند، در حالی که اتم دوم به آب احیاء می‌شود. الکترون‌ها از $NADH$ یا $NADPH$ حاصل شده و از طریق یک فلاووپروتئین به فروردوکسین یا یک پروتئین غیرهمی مشابه انتقال داده می‌شوند. توجه داشته باشید که در حین سنتز هورمون‌های استروئیدی،

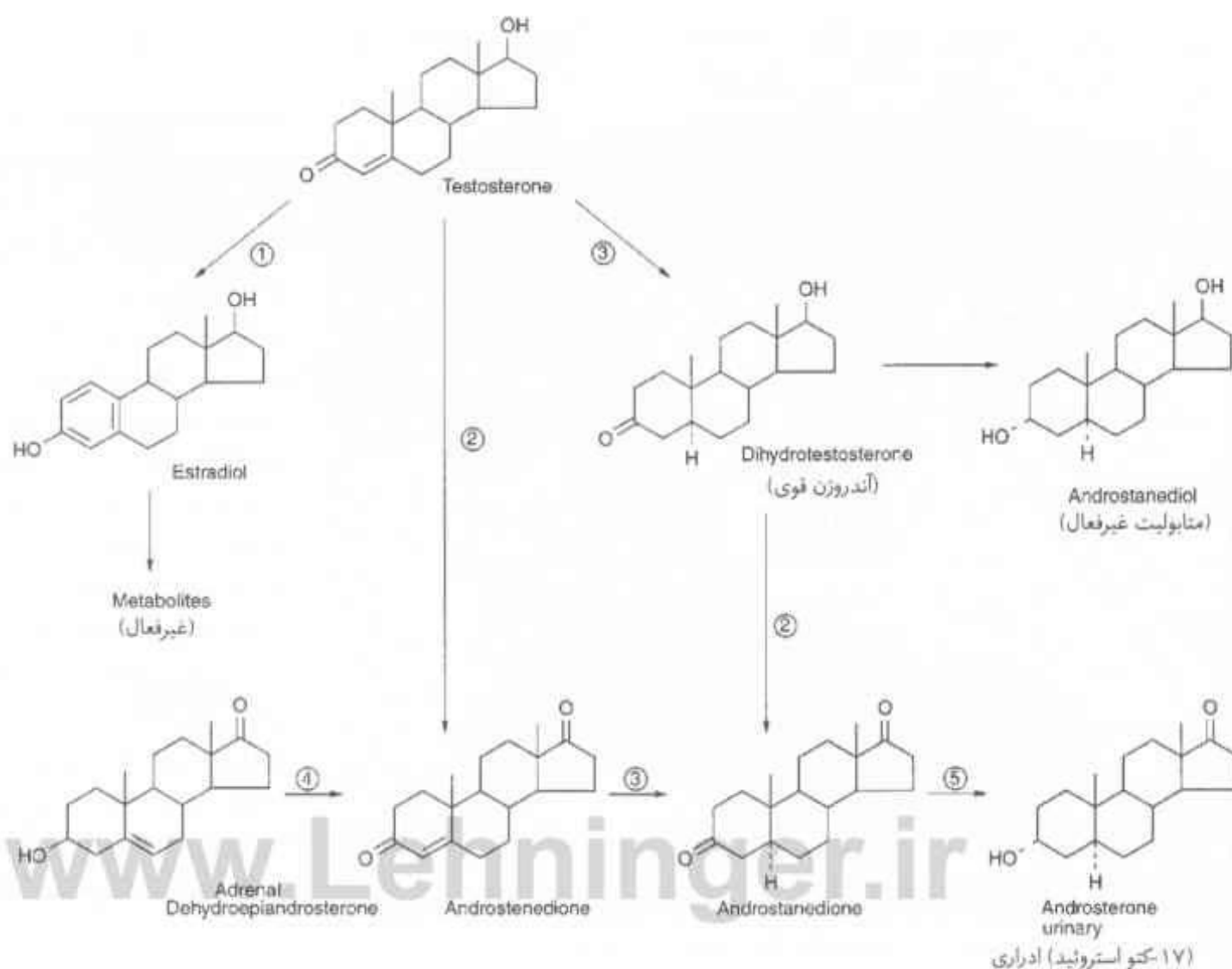
متابولیسم هورمون‌های استروئیدی

به دلیل اتصال هورمون‌های استروئیدی به پروتئین‌های پلاسمایی که سبب حفاظت آنها در برابر تجزیه می‌شود، متابولیسم این هورمون به آرامی صورت می‌پذیرد. در انسان، کورتیزول منحصرأ به ترانس‌کورتین سرمی اتصال یافته و نیمه-عمر آن در حدود ۶۰ تا ۷۰ دقیقه می‌باشد. برعکس، نیمه-عمر آلدوسترون که اتصال زیادی به پروتئین‌های پلاسمایی ندارد، تنها حدود ۲۰ دقیقه است. کبد محل اصلی متابولیسم هورمون‌های استروئیدی است و برای هر استروئید تعداد زیادی متابولیت تولید می‌شود. به طور کلی، واکنش‌های آنزیمی درگیر، تمایل به کاهش فعالیت بیولوژیکی و افزایش حلالیت در آب و لذا تسهیل دفع ادراری آنها دارند. کونژوگاسیون (ص ۵۹۳) نیز سبب افزایش حلالیت در آب متابولیت‌های استروئیدی می‌شود؛ گلوکوکورونیدها و سولفات‌ها معمول‌ترین کونژوگه‌ها هستند. برآورد میزان دفع هورمون استروئیدی اغلب براساس میزان متابولیت‌های ادراری استوار است. چندین عامل بر روی متابولیسم کبدی استروئیدها و بنابراین حذف آنها از گردش خون تأثیر می‌گذارند. برای مثال، سن بر روی متابولیسم استروئیدها در کبد تأثیر دارد و برداشت برخی استروئیدها در اطفال و افراد مسن آهسته‌تر (سرعت پاکسازی متابولیکی کمتر) است. سرعت متابولیسم هورمون‌های استروئیدی همچنین در مبتلایان به پرکاری تیروئید افزایش و در مبتلایان به کم‌کاری تیروئید و انواع مختلف بیماری‌های کبدی کاهش می‌یابد.

در شکل ۴۰-۴۲، متالی از متابولیسم هورمون‌های استروئیدی، به شکل اختصاصی‌تر متابولیسم تستوسترون، به نمایش گذاشته شده است. با این متابولیسم، این آندروژن لزوماً غیرفعال نمی‌شود. تستوسترون توسط آروماتاز به استروئید فعال استرادیول تبدیل می‌شود. احیاء تستوسترون توسط 5α -ردوکتاز در برخی سلول‌های هدف همراه با تولید دی‌هیدرو-تستوسترون می‌باشد که آندروژن قویتری است. آندروسترون به عنوان محصول متابولیکی انتهایی غیرفعال اصلی که در این مسیر تولید می‌شود، کونژوگه شده و از طریق ادرار دفع می‌گردد. دهیدرواپی آندروسترون (DHEA) به عنوان آندروژن اصلی آدرنال، یکی از موارد شناخته شده ۱۷-کتواستروئیدهای ادراری است. دو متابولیت دیگر تستوسترون به مقادیر نسبتاً کمی وارد ادرار می‌شوند. اینها شامل آندروستن دیول، حاصل از احیاء گروه ۳-کتو دی‌هیدرو-تستوسترون، و متابولیت‌های استروژن می‌باشند که بعد از تبدیل تستوسترون به استرادیول تولید می‌شوند.

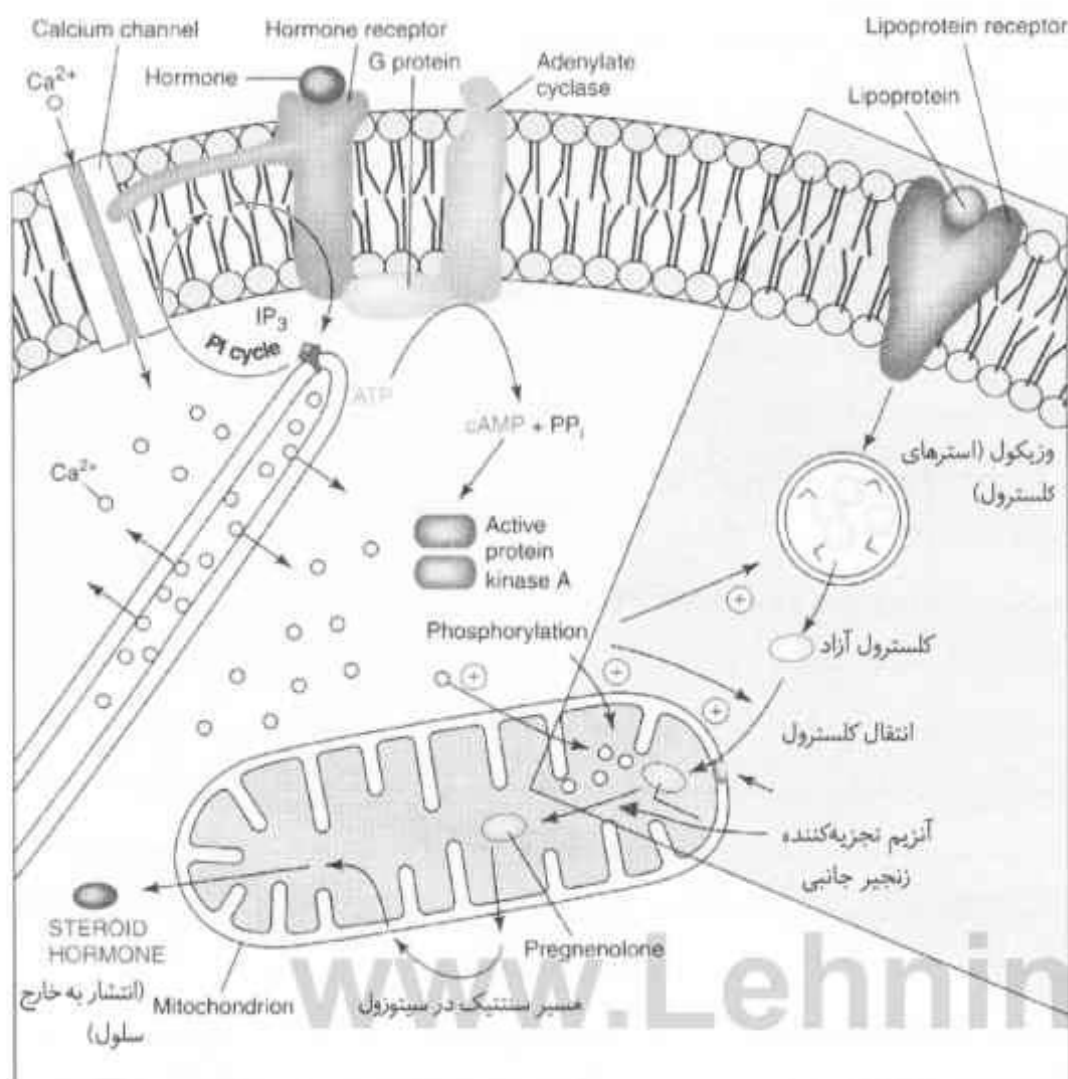
تنظیم سنتز هورمون‌های استروئیدی

تنظیم بیوسنتز هورمون‌های استروئیدی به واسطه غلظت داخل سلولی Ca^{2+} و cAMP صورت می‌پذیرد، در حالی که ممکن است تولید IP_3 نیز در این تنظیم نقش داشته باشد (شکل ۴۱-۴۲). cAMP اثرات سریع (چند ثانیه تا چند دقیقه) و آهسته‌ای (چند ساعت) بر روی سنتز استروئیدها دارد. اثرات سریع شامل به حرکت درآمدن و تحویل کلسترول به



شکل ۴۰-۲۲ متابولیسم تستوسترون در جهت تولید استروئیدهای فعال یا ۱۷-کتواستروئیدهای غیرفعال، ۲ آنزیم‌ها عبارتند از: (۱) آروماتاز، (۲) 17β -هیدروکسی استروئید دهیدروناز، (۳) 5β -ردوکتاز، (۴) 3β -هیدروکسی استروئید ایزومراز، و (۵) 3β -هیدروکسی استروئید دهیدروناز.

غشاء داخلی میتوکندری است که در آنجا توسط آنزیم تجزیه‌کننده زنجیر جانبی کلسترول به پرگنولون تبدیل می‌شود (ص ۵۸۶). برعکس، اثرات آهسته‌تر مستلزم افزایش رونویسی ژن‌های مربوط به آنزیم‌های استروئیدوژنیک می‌باشد که مسئول حفظ تولید استروئیدی بلند-مدت مطلوب می‌باشد. یک فسفوپروتئین ۳۰ kDa، تحت عنوان پروتئین تنظیمی حاد استروئیدوژنیک^۱ (StAR)، می‌باشد که جابه‌جایی کلسترول از خارج میتوکندری به غشاء‌های داخلی میتوکندری را تسهیل می‌کند. در انسان، StAR mRNA به‌طور اختصاصی در بیضه‌ها، تخمدان‌ها و آدرنال‌ها بیان می‌شود که محل سنتز استروئیدها می‌باشند. در مبتلایان به هیپرپلازی لیپوئیدی مادرزادی آدرنال^۲ (LCAH)، به‌عنوان یک بیماری ارثی که در آن سنتز استروئیدهای آدرنال و غدد جنسی به میزان قابل توجهی مختل شده و رسوب لیپوئیدی مشاهده می‌گردد، بیان پروتئین‌های StAR ناقص و غیروظیفه‌دار وجود دارد. این



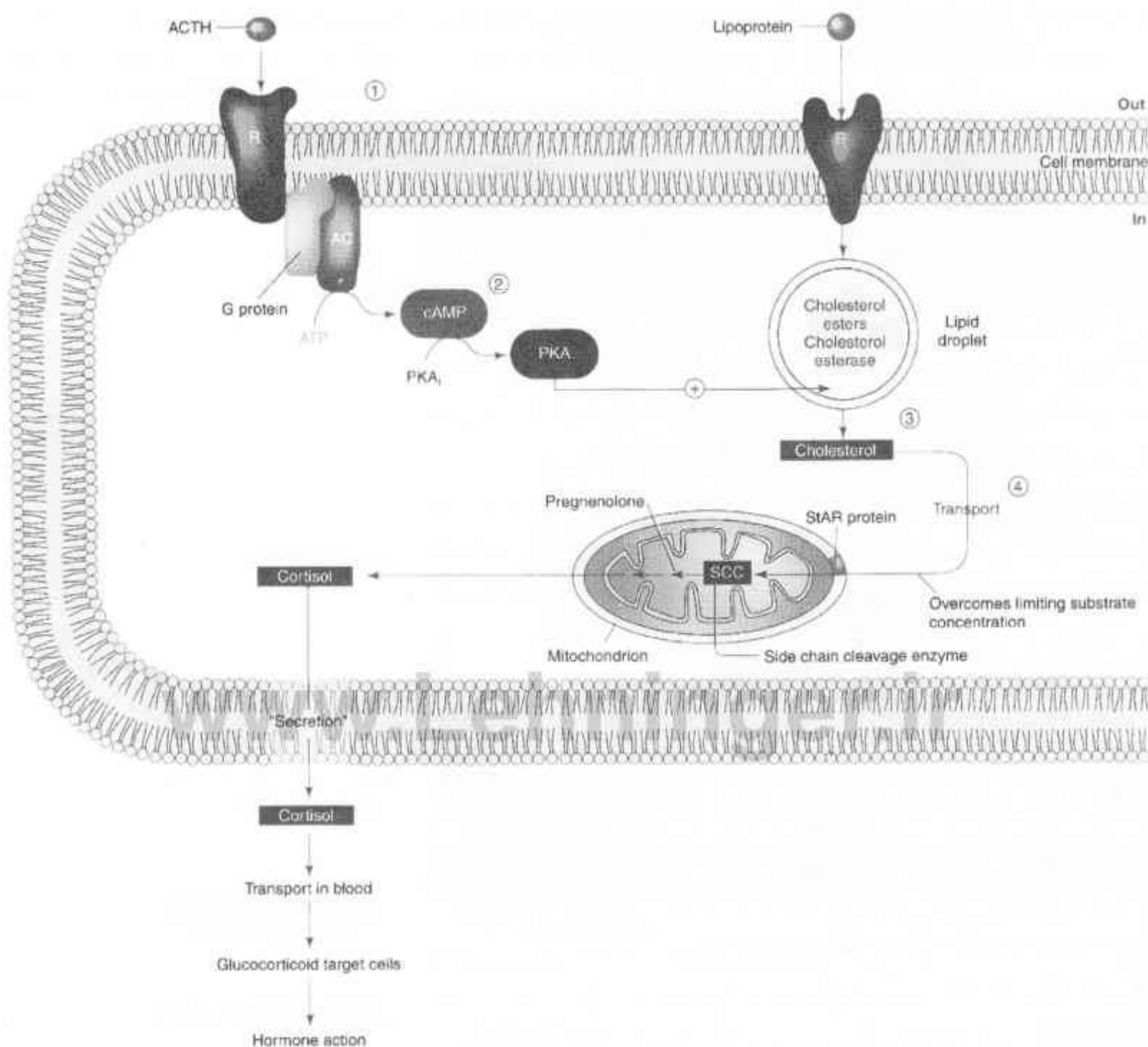
شکل ۲۲-۴۱ مروری بر تحریک بیوستنز هورمون‌های استروئیدی. ماهیت هورمون (بالای شکل) بستگی به نوع سلول و گیرنده (ACTH برای سنتز کورتیزول، FSH برای سنتز استرادیول، LH برای سنتز تستوسترون، و غیره دارد که در جدول ۲۲-۱ آورده شده‌اند). بدین ترتیب آدنیلات سیکلاز از طریق یک پروتئین G تحریکی و یک کانال کلسیمی به طور مستقیم یا غیرمستقیم از طریق فعال سازی چرخه فسفاتیدیل اینوزیتول (چرخه PI) فعال می‌شود. در صورت تحریک چرخه PI، IP_3 میزان Ca^{2+} را از ذخایر ER افزایش می‌دهد. cAMP پروتئین کیناز A را فعال می‌کند که خود از طریق افزایش هیدرولیز استرهای کلسترول در وزیکول‌ها به کلسترول آزاد، سبب افزایش انتقال کلسترول به داخل میتوکندری می‌شود. مقادیر افزایش یافته Ca^{2+} و فسفریلاسیون پروتئینی به همراه القاء StAR منجر به افزایش تجزیه زنجیر جانبی و بیوستنز استروئید می‌گردد. این واکنش‌ها بر مراحل محدودکننده - سرعت (دسترسی به کلسترول از استرهای کلسترول ذخیره شده در وزیکول‌ها، انتقال کلسترول به غشاء داخلی میتوکندری، و واکنش تجزیه زنجیر جانبی) بیوستنز استروئید غلبه می‌کنند که نتیجه آن افزایش سنتز و ترشح استروئید می‌باشد.

جدول ۲۲-۹ • هورمون‌هایی که مستقیماً سنتز و آزادسازی هورمون‌های استروئیدی را تحریک می‌کنند

هورمون استروئیدی	سلول یا ساختمان تولیدکننده استروئید	پیام	پیامبر دوم	سیستم پیام
کورتیزول	ناحیه فاسیکولانای آدرنال	ACTH	$cAMP, PI\ cycle, Ca^{2+}$	آبشار هیپوتالاموسی - هیپوفیزی
آلدوسترون	لایه گرانولوزای آدرنال	آنژیوتانسین II/III	چرخه Ca^{2+}	سیستم رنین - آنژیوتانسین
تستوسترون	سلول لیدیک	LH	cAMP	آبشار هیپوتالاموسی - هیپوفیزی
17β - استرادیول	فولیکول تخمدانی	FSH	cAMP	آبشار هیپوتالاموسی - هیپوفیزی - تخمدانی
پروژسترون	جسم زرد	LH	cAMP	آبشار هیپوتالاموسی - هیپوفیزی - تخمدانی
$1,25(OH)_2D_3$	کلیه	PTH	cAMP	نورخورشید، غدد پاراتیروئید، میزان Ca^{2+} پلاسمایی

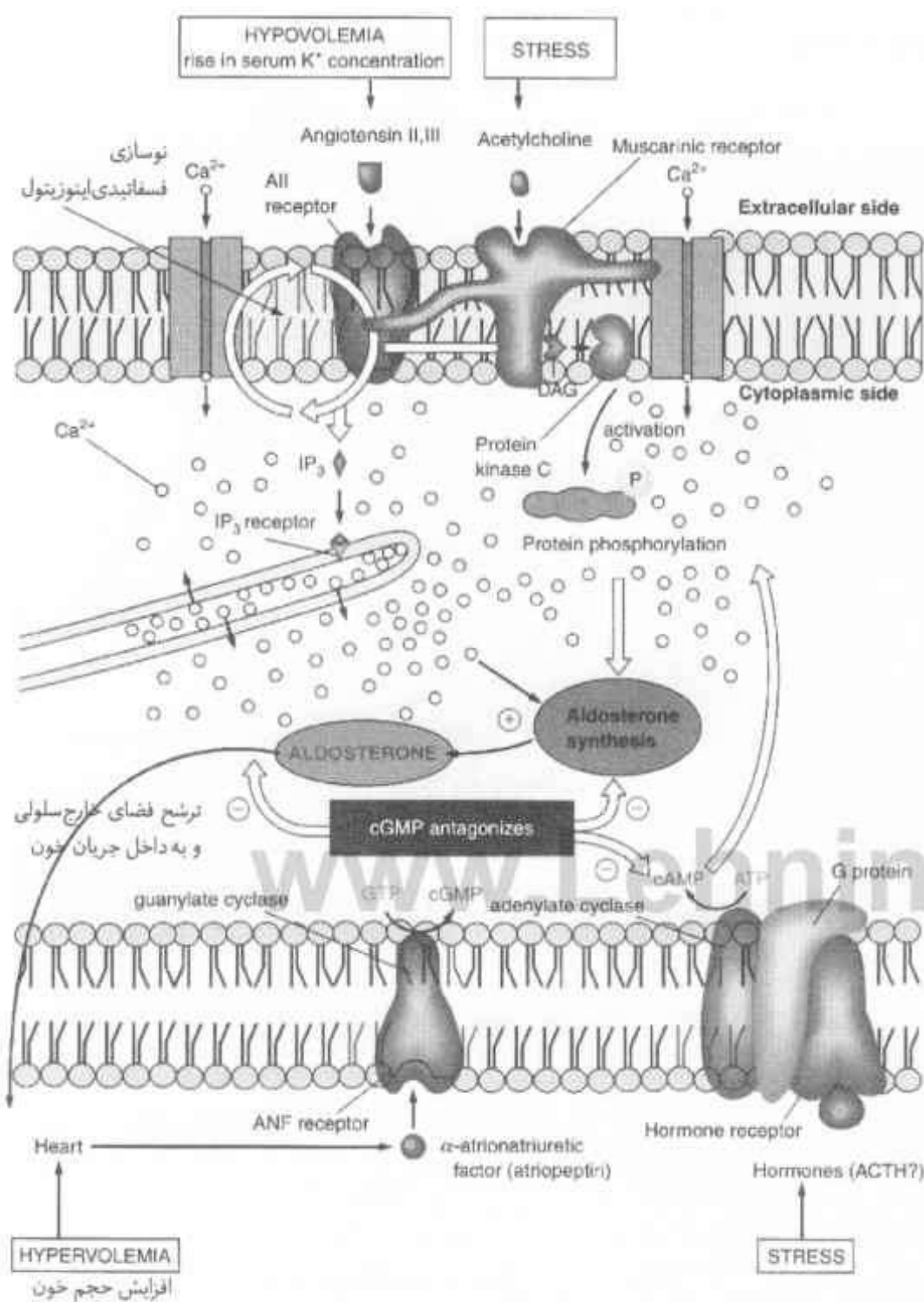
موضوع مطرح می‌نماید که پروتئین StAR، پروتئینی است که توسط هورمون القاء شده و تنظیم حاد بیوستنز هورمون‌های استروئیدی را وساطت می‌کند.

هورمون‌های پلی پپتیدی که بیوستنز و ترشح هورمون‌های استروئیدی را تحریک می‌کنند، در جدول ۲۲-۹ خلاصه شده‌اند. این هورمون‌ها از طریق گیرنده‌های خود در غشاءهای سلولی عمل می‌کنند. در جایی که هر دو چرخه فسفاتیدیل اینوزیتول و cAMP نقش دارند، مشخص



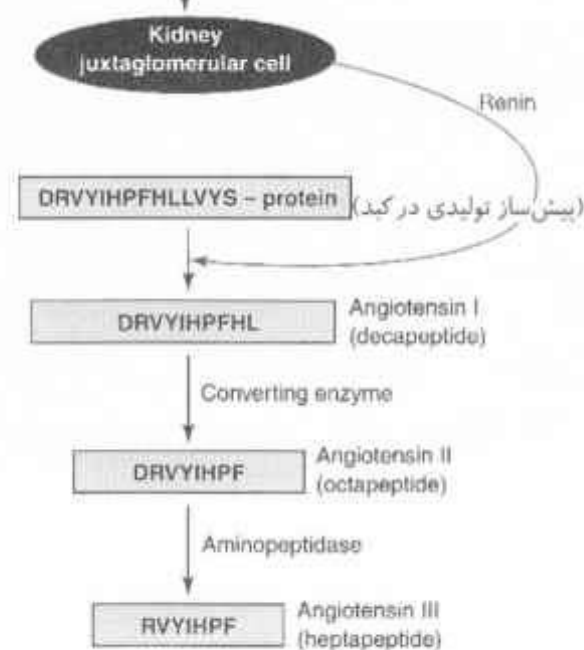
شکل ۴۲-۲۲ فعالیت ACTH بر روی سلول‌های فاسیکولاتا در جهت افزایش تولید و ترشح کورتیزول. AC، آدنیلات سیکلاز؛ cAMP، حلقوی AMP؛ PKA، پروتئین کیناز A؛ SCC، سیستم آنزیمی تجزیه‌کننده زنجیر جانبی، پروتئین StAR (استروئیدوزنیک حاد تنظیمی) یک انتقال‌دهنده کلسترول است که بین غشاءهای خارجی و داخلی فعالیت می‌کند.

نیست که کدام پیامبر دوم غالب است. برای سنتز و ترشح آلدوسترون، علاوه بر موارد فهرست شده در جدول ۴۲-۲۲، احتمالاً چندین جزء (یعنی، گیرنده موسکارینی استیل‌کولین، گیرنده آتریوپتین^۱) و پیامبرهای دوم آنها نیز نقش دارند. شکل ۴۲-۲۲ اثرات ACTH بر روی بیوسنتز و ترشح کورتیزول را خلاصه کرده است.



شکل ۲۲-۴۳ واکنش‌های منتهی به ترشح آلدوسترون در سلول لایه گرانولوزی آدرنال. مخفف‌ها: cGMP، GMP، ANF فاکتور دهلیزی دفع‌کننده سدیم؛ برای مخفف‌های دیگر، شکل ۲۲-۴۲ را ببینید.

کاهش حجم همراه با کاهش $[Na^+]$ (همچنین در NEP در عصب کلیوی)



آلدوسترون

شکل ۲۲-۴۳ واکنش‌های منتهی به ترشح آلدوسترون را در یک سلول لایه گرانولوزی آدرنال نشان می‌دهد. خارجی‌ترین لایه کورتکس آدرنال به دلیل نداشتن آنزیم 17α -هیدروکسیلاز قادر به سنتز کورتیزول نیست. یک عامل مهم در بیوسنتز آلدوسترون، آنژیوتانسین II می‌باشد که توسط سیستم رنین-آنژیوتانسین نشان داده شده در شکل ۲۲-۴۴ تولید می‌شود. پیام ترشح آلدوسترون تحت شرایطی تولید می‌شود که نیاز به افزایش غلظت Na^+ خون و فشار خون (حجم خون) باشد یک دکاپتید از انتهای آمینوی یک α_2 -گلوبولین پلاسمایی (آنژیوتانسینوزن) توسط آنزیم پروتئولیتیک رنین جدا می‌شود. این دکاپتید، آنژیوتانسین I غیرفعال است که

شکل ۲۲-۴۴ سیستم رنین-آنژیوتانسین. صفحه ۱۰۶ را برای مخفف‌های مربوط به اسیدهای آمینه ببینید. NEP، نوراپی نفرین.

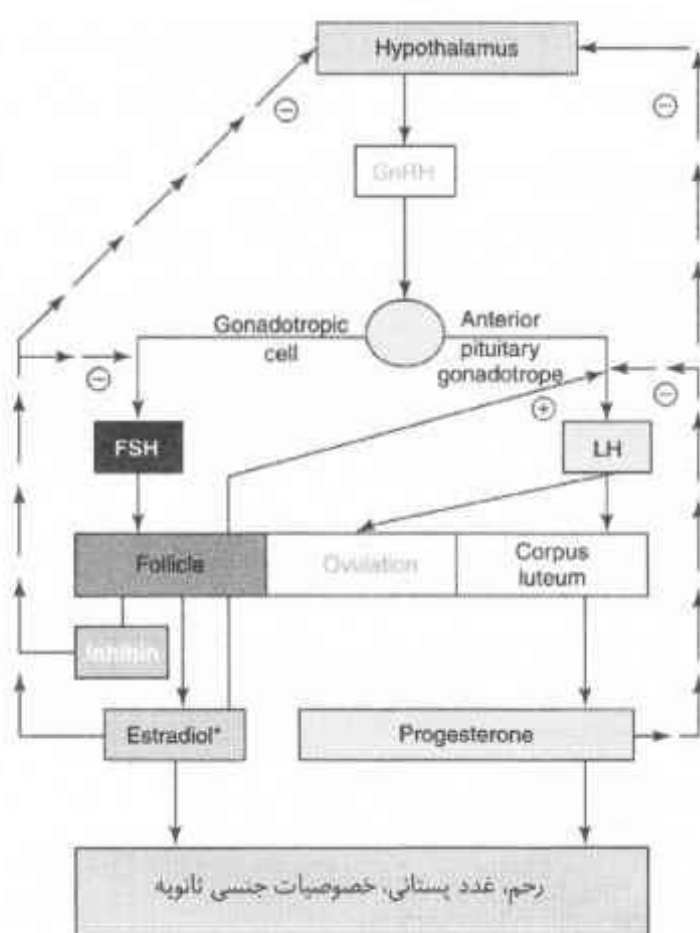
توسط آنزیم مبدل آنژیوتانسین^۱ (ACE) که در سطح سلول‌های آندوتلیال ریوی و کلیوی وجود دارد، به اکتاپتید فعال آنژیوتانسین II تبدیل می‌گردد. در ادامه توسط یک آمینوپپتیداز، آنژیوتانسین II به هپتاپتید آنژیوتانسین III تبدیل می‌شود. آنژیوتانسین‌های II و III به گیرنده آنژیوتانسین اتصال می‌یابند (شکل ۲۲-۴۳) که نتیجه آن فعال‌سازی فسفولیپاز C در جهت تولید IP_3 و DAG می‌باشد. سپس IP_3 آزادسازی Ca^{2+} از شبکه آندوپلاسمی را آغاز می‌کند. به علاوه، کانال Ca^{2+} غشاء پلاسمایی توسط کمپلکس آنژیوتانسین-گیرنده باز می‌شود. این حوادث منجر به افزایش قابل توجه در Ca^{2+} آزاد سیتوپلاسمی می‌شود که همراه با DAG، پروتئین کیناز C را فعال می‌کنند. استیل کولین که به واسطه استرس عصبی آزاد می‌شود، از طریق گیرنده استیل کولینی موسکاربینی اثرات مشابهی را بر روی مقادیر کلسیم و فعالیت پروتئین کیناز C به وجود می‌آورد (ص ۶۹۷). فسفریلاسیون آنزیم‌هایی که مراحل محدودکننده سرعت را در سنتز آلدوسترون تحریک می‌کنند، منجر به افزایش سنتز آلدوسترون می‌گردد. در سلول‌های توبول دیستال کلیه، این استروئید آدرنال به گیرنده خود اتصال یافته و بیان ژن‌های مربوط به پروتئین‌هایی نظیر زیرواحدهای مخصوص کانال‌های Na^+ غشایی را افزایش می‌دهد که خود سبب افزایش جذب Na^+ از صاف‌شده گلومرولی می‌گردد. با وجود اینکه ACTH به عنوان یک تنظیم‌کننده اصلی سنتز آلدوسترون در نظر گرفته نمی‌شود، ترشح حداکثر این هورمون مینرالوکورتیکوئیدی را افزایش می‌دهد. در عوض، ACTH محرک اصلی سنتز و ترشح کورتیزول توسط سلول‌های لایه فاسیکولاتا است (شکل ۲۲-۴۲ را ببینید). کورتیزول نیز سبب بازجذب قابل توجه Na^+ در کلیه می‌شود و احتمالاً برای این منظور از طریق تحریک گلوکوکورتیکوئیدی انتقال‌دهنده ناهم‌سوی Na^+/H^+ در غشاء مجرای سلول‌های اپی‌تلیال کلیه عمل می‌کند.

شرایط فیزیولوژیکی عکس‌حالتهای که منجر به فعال‌سازی آنژیوتانسین I و II می‌شوند، سبب تولید فاکتور دهلیزی دفع‌کننده سدیم (ANF) یا آتریوپپتین از دهلیز قلب می‌گردند (اشکال ۲۲-۴۳ و ۲۲-۴۴ را ببینید). افزایش حجم خون منجر به افزایش کشش دهلیزها و افزایش سنتز و ترشح ANF می‌شود. در سلول لایه گرانولوزا، ANF فعالیت گیرنده گوانیلات سیکلازی خود را افزایش می‌دهد که نتیجه آن افزایش میزان cGMP و مهار سنتز و ترشح آلدوسترون و همچنین مهار تولید cAMP توسط آدنیلات سیکلاز می‌باشد.

استرادیول

کنترل هورمونی سنتز و ترشح 17β -استرادیول در شکل ۲۲-۴۵ نشان داده شده است. در زمان بلوغ خانم‌ها، ترشح GnRH که تحت کنترل مراکز مغزی بالاتر قرار دارد، به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد. در طی دوران بزرگسالی این هورمون آزادکننده هیپوتالاموسی، آزادسازی FSH و LH را از گنادوتروپ‌های هیپوفیز قدامی تحریک می‌کند (ص ۱۱۹۷). FSH

1. Angiotensin converting enzyme



* درست قبل از تخمک‌گذاری، میزان استرادیول افزایش یافته و سبب تحریک (پس‌نورد مثبت)، به‌جای مهار، گنادوتروپ‌ها می‌شود.

شکل ۲۲-۴۵ تولید و ترشح 17β -استرادیول و پروژسترون.

سنتز و ترشح 17β -استرادیول را در تخمدان تحریک می‌کند. این استروئید اثر پس‌نوردی منفی بر روی گنادوتروپ‌های هیپوفیزی در جهت سرکوب ترشح FSH و بر روی سلول‌های هیپوتالاموسی تولیدکننده GnRH دارد. هرچند، در نزدیکی وسط سیکل تخمدانی، 17β -استرادیول یک اثر مثبت بر گنادوتروپ‌ها اعمال می‌کند (شکل ۲۲-۴۵) که نتیجه آن آزادسازی مقادیر بسیار بالای LH (سیخ LH) و همچنین افزایش ترشح FSH می‌باشد (شکل ۱۹-۲۲ را ببینید). این سیخ LH برای رخداد تخمک‌گذاری ضروری است (ص ۱۱۹۷). بعد از تخمک‌گذاری، یک جسم زرد^۱ (CL) وظیفه‌دار از فولیکول پاره‌شده تولید می‌شود که سنتز پروژسترون و مقداری استرادیول را انجام می‌دهد. هرچند، پروژسترون سنتز و آزادسازی پیوسته LH را مهار می‌کند. نهایتاً به دلیل کاهش میزان LH پلاسمایی، جسم زرد (پس‌رفته) و می‌میرد. میزان پروژسترون و استرادیول در خون به میزان قابل توجهی کاهش یافته و منجر به خونریزی و کاهش اثرات منفی آنها بر روی هیپوفیز قدامی و هیپوتالاموس می‌گردد. وقتی اثر پس‌نوردی منفی حاصل از استرادیول و پروژسترون حذف می‌شود، چرخه

1. Corpus luteum



قرص‌های ضد بارداری خوراکی

این حالت منجر به ایجاد یک دوره کاذب می‌شود. برخی داروهای ضد بارداری خوراکی، نظیر مینی پیل، تنها حاوی پروژستین هستند. با وجود اینکه این قرص‌ها مانع موج LH مورد نیاز برای تخمک‌گذاری نمی‌شوند، ولی همچنان برای جلوگیری از باروری مؤثر هستند، زیرا اثرات ضد بارداری دیگری دارند. برای مثال، این پروژستین‌ها می‌توانند بر روی ترکیب موکوس دهانه رحم تأثیر گذاشته و بدین ترتیب مانع عبور اسپرم از دهانه رحم شوند. این داروها همچنین مانع تکثیر آندومتر به واسطه استروژن شده و بنابراین از لانه‌گزینی جلوگیری می‌کنند. روش هورمونی دیگر برای جلوگیری از بارداری شامل کاشتن کپسول‌های سلیکونی حاوی پروژستین به طریق جراحی در زیر پوست می‌باشد. در این حالت، پروژستین به آهستگی آزاد شده و بنابراین برای ۳ تا ۵ سال مانع بارداری می‌شوند.

1. Minipill

بسیاری از اشکال داروهای ضد بارداری خوراکی براساس این واقعیت می‌باشند که استروژن‌ها و پروژسترون می‌توانند ترشح هیپوفیزی FSH و LH را مهار نموده و به موجب آن سبب مهار بلوغ فولیکول تخمدانی و تخمک‌گذاری شوند. اکثر داروهای ضد بارداری خوراکی ترکیبی از یک استروژن ساختگی و یک ماده پروژسترون-مانند یا پروژستین می‌باشند. این ترکیب استروئیدها موج LH مورد نیاز تخمک‌گذاری را مهار نموده و سبب ضخیم شدن و عروقی شدن آندومتر رحم می‌شود. قرص‌های فاقد استروئید (پلاسیبو) معمولاً در برنامه دارویی حدوداً ۲۸ روزه قرار داده شده که منجر به کاهش قابل توجه مقادیر خونی استروژن‌ها و پروژستین‌ها و رخداد قاعدگی می‌شوند. وقتی ترکیبی از داروهای ضد بارداری خوراکی از سر گرفته می‌شود، مقادیر خونی استروژن و پروژستین دوباره افزایش یافته و آندومتر رحم ضخیم می‌شود. به دلیل رخداد قاعدگی در زمان مورد نظر دوره ماهیانه،

قاعدگی جدیدی آغاز می‌شود. ارتباط بالینی ۴-۲۲ شرح می‌دهد که قرص‌های ضد بارداری خوراکی به چه طریقی این توالی را مختل می‌کنند.

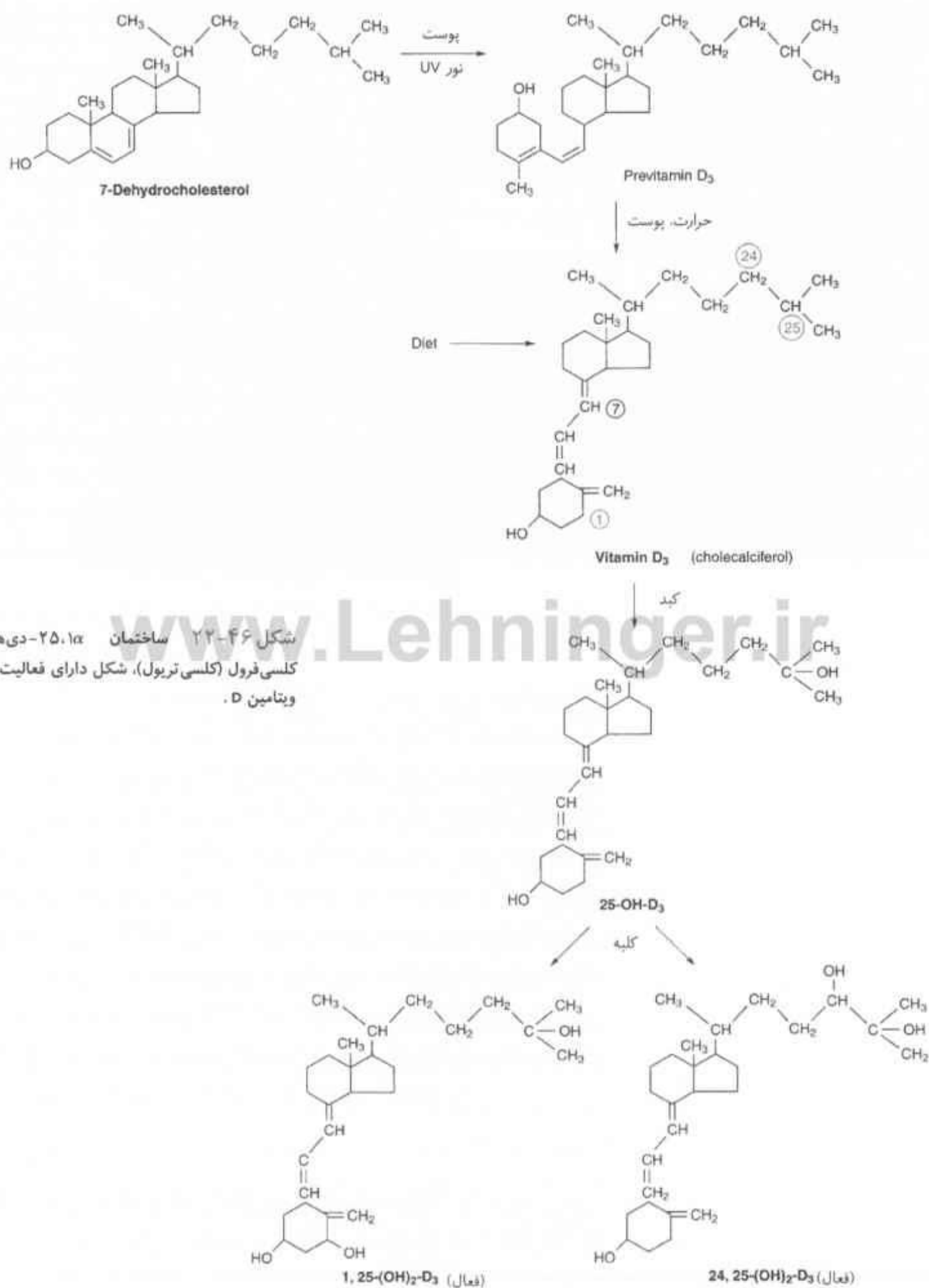
در مردان LH اساساً با اثر بر روی سلول‌های لیدیک، سستز تستوسترون را تحریک می‌کند. FSH با عمل بر روی سلول‌های سرتولی، تبدیل تستوسترون ترشح شده از سلول‌های لیدیک را به 17β -استرادیول تحریک می‌کند که برای اسپرماتوژنز لازم است. FSH همچنین سلول‌های سرتولی را برای ترشح پروتئین اتصال آندروژن تحریک نموده که با اتصال به تستوسترون و استرادیول، آنها را به داخل مجرای لوله‌های منی ساز^۱ حمل می‌کنند؛ این هورمون‌ها در این محل برای بلوغ اسپرم لازم هستند. خود تستوسترون با اثر پس‌نوردی منفی سبب کاهش ترشح GnRH می‌شود. سلول‌های سرتولی همچنین هورمون گلیکوپروتئینی اینهیبین B را ترشح می‌کنند که همان هورمونی است که توسط سلول‌های گرانولوزای تخمدان ترشح شده و به‌طور انتخابی ترشح FSH را مهار می‌کند. این قوس‌های پس‌نوردی منفی هورمونی، ترشح تستوسترون و استرادیول را کاهش داده و سبب مهار فرایند اسپرماتوژنز می‌گردد. بیوسنتز تستوسترون از کلسترول در شکل ۲۲-۳۹ خلاصه شده است.

ویتامین D₃

شکل فعال ویتامین D، تحت عنوان کلسی‌تریول که سکوستروئید^۲ نیز نامیده می‌شود، استروئیدی است که در آن یکی از حلقه‌ها باز شده است. همان‌طور که در شکل ۲۲-۴۶

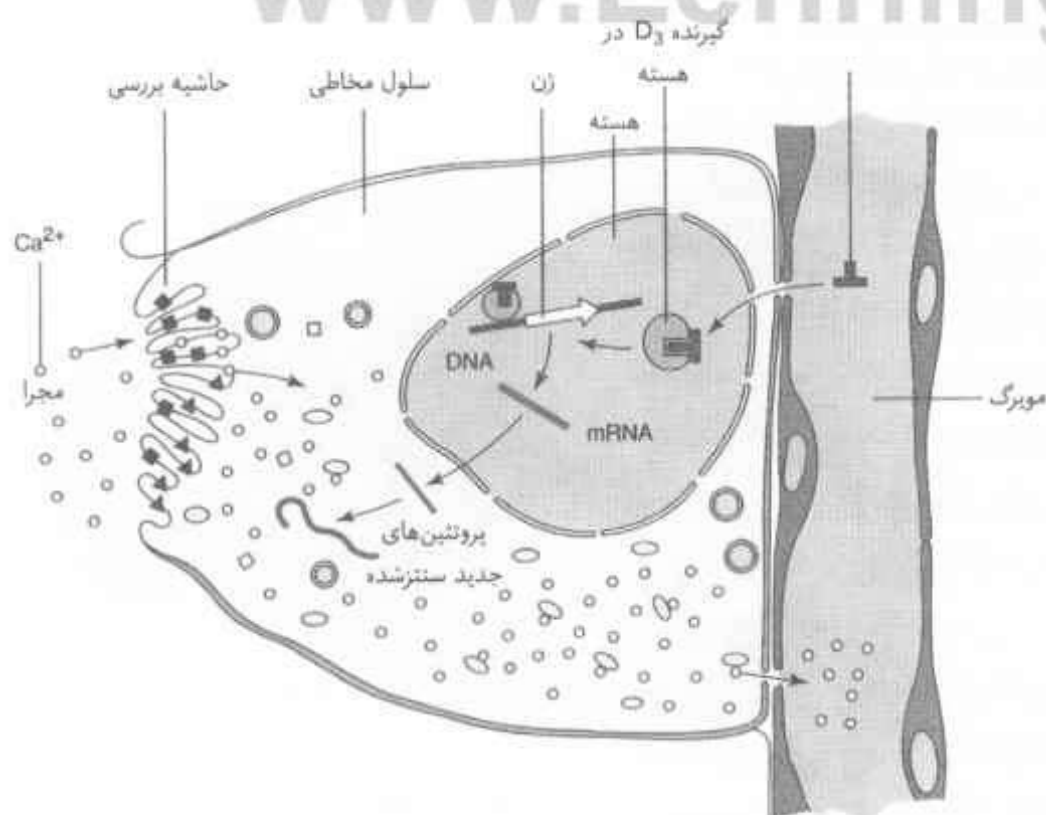
1. Seminiferous tubules

2. Secosteroid



شکل ۲۲-۴۶ ساختمان ۲۵، ۱α-دی هیدروکسی-
 کلسیفرول (کلسی تریول)، شکل دارای فعالیت بیولوژیکی
 ویتامین D.

نشان داده شده است، ۷-دهیدروکلسترول در پوست توسط نور خورشید فعال شده و تولید ویتامین D_3 (کله‌کلسی‌فرول) می‌کند. سپس این ویتامین در کبد به ۲۵-هیدروکسی ویتامین D_3 (۲۵-هیدروکسی کله‌کلسی‌فرول) هیدروکسیله می‌شود. در کلیه، این ترکیب ممکن است به $(1,25(OH)_2 D_3)$ ویتامین D_3 ، $(1,25(OH)_2 D_3)$ و $(1,25(OH)_2 D_3)$ کلسیفرول) که شکل فعال هورمون است و یا به $(24,25(OH)_2 D_3)$ ویتامین D_3 (۲۴،۲۵-دی‌هیدروکسی کله-کلسیفرول) که متابولیت غیرفعال این هورمون است، هیدروکسیله شود. گیرنده‌های هسته‌ای $1,25(OH)_2 D_3$ در سلول‌های هدف بیان می‌شوند که شامل سلول‌های اپی‌تلیال روده، سلول‌های استخوانی و سلول‌های توبول کلیه می‌باشند. اتصال $1,25(OH)_2 D_3$ سبب القاء فسفریلاسیون گیرنده و اتصال کمپلکس گیرنده-هورمون به عناصر پاسخ به ویتامین D_3 می‌شود. این اتصال همراه با افزایش میزان رونویسی ژن‌های پاسخ‌دهنده به ویتامین D_3 می‌باشد که تعدادی از پروتئین‌های اتصال Ca^{2+} تحت عنوان کالبدین‌ها، Ca^{2+} -ATPase و سایر ATPase‌ها و اجزاء غشایی و تسهیل‌کننده‌های تولید وزیکول را کد می‌کنند. کالبدین‌ها ممکن است Ca^{2+} را در عرض سلول روده عبور داده و یا ممکن است تنها سیتوپلاسم را در برابر مقادیر بالای Ca^{2+} بافری نماید (شکل ۲۲-۴۷). $1,25(OH)_2 D_3$ همچنین تعداد ملکول‌های پمپ Ca^{2+} را در غشاء قاعده‌ای-جانبی افزایش می‌دهد. اثر اصلی $1,25(OH)_2 D_3$ در تحریک جذب ترانس سلولار (در عرض



Synthesized Proteins

- Calcium binding proteins (calbindins)
- ▲ Ca^{2+} -ATPase
- Membrane components
- Vesicle
- Alkaline phosphatase

شکل ۲۲-۴۷ مدل شماتیک فعالیت $1,25(OH)_2 D_3$ در سلول مخاطی روده در جهت تحریک جذب کلسیم از مجرای روده.

سلول‌های اپی‌تلیال روده) Ca^{2+} و فسفات از مجرای روده و در برابر یک شیب غلظتی است، لذا نقش مهمی در مینرالیزاسیون استخوان بازی می‌کند. با وجود اینکه افزایش میزان $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ می‌تواند واقعاً منجر به تحریک جذب استخوان^۱ توسط استئوکلاست‌ها شود که به شکل تعجب‌آوری گیرنده‌های هسته‌ای $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ را بیان نمی‌کنند. استئوبلاست‌ها این گیرنده‌ها را بیان می‌کنند و $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ممکن است سبب تحریک آنها در جهت ترشح یک عامل پاراکرین شود که فراخوانی و تمایز این پیش‌سازها به استئوکلاست‌های فعال را افزایش می‌دهد که خود می‌توانند جذب استخوانی را وساطت کنند. ویتامین D همچنین ممکن است مسئول اثرات اتوکرین و پاراکرینی باشد که در تنظیم پاسخ‌های ایمنی مهم هستند. در کلیه $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ به شکل ضعیفی بازجذب Ca^{2+} را از طریق افزایش تعداد پمپ‌های Ca^{2+} افزایش می‌دهد.

انتقال هورمون‌های استروئیدی: پروتئین‌های اتصال پلاسمایی

چهار پروتئین پلاسمایی اصلی به هورمون‌های استروئیدی اتصال می‌یابند. اینها شامل گلوبولین اتصال - کورتیکوستروئید، گلوبولین اتصال هورمون جنسی، پروتئین اتصال آندروژن و آلبومین می‌باشند. بیشتر (۷۵٪ تا ۸۰٪) کورتیزول موجود در گردش خون به یک α_2 -گلوبولین اتصال کورتیکوستروئید^۲ (CBG) اتصال می‌یابد که ترانس کورتین^۳ نیز نامیده می‌شود. حدود ۱۵٪ کورتیزول پلاسمایی با یک تمایل بسیار پایین‌تر به آلبومین متصل است. لذا با وجود اینکه غلظت آلبومین موجود در گردش خون تقریباً ۱۰۰۰ برابر غلظت CBG است، کورتیزول ابتدا به جایگاه‌های اتصال CBG اتصال می‌یابد. غلظت ترانس کورتین در زمان بارداری یا تجویز استروژن افزایش می‌یابد. در هنگام استرس، وقتی میزان کورتیزول بالا است، ابتدا جایگاه‌های اتصال به CBG اشباع شده و سپس کورتیزول اضافی به آلبومین اتصال می‌یابد. به‌طور طبیعی، تنها ۵٪ تا ۱۰٪ کورتیزول پلاسمایی آزاد (اتصال نیافته) می‌باشد. همین شکل کورتیزول آزاد است که در عرض غشاء پلاسمایی انتشار یافته و با اتصال به گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی، یک پاسخ بیولوژیکی را وساطت می‌کند. حدود ۵۰٪ تا ۷۰٪ آلدوسترون موجود در گردش خون با تمایل پایین به آلبومین و ترانسکورتین اتصال یافته و باقیمانده آن آزاد می‌باشد. لذا آلدوسترون نیمه-عمر پلاسمایی کمتری (۲۰ دقیقه) نسبت به کورتیزول (۷۰ دقیقه) دارد.

حدود ۶۵٪ تستوسترون موجود در گردش خون به گلیکوپروتئینی تحت عنوان گلوبولین اتصال هورمون جنسی^۴ (SHBG) اتصال دارد که در کبد تولید می‌شود. تنها ۱٪ تا ۲٪ تستوسترون موجود در خون آزاد بوده و بقیه آن به آلبومین و سایر پروتئین‌ها متصل است. لذا بخش متصل به SHBG به عنوان ذخیره‌ای از تستوسترون در گردش خون عمل می‌کند. حدود ۶۰٪ استروژن‌ها به شکل متصل به SHBG، ۲۰٪ متصل به آلبومین و ۲۰٪ به شکل

1. Bone resorption

2. Corticosteroid-binding α_2 -globulin

3. Transcortin

4. Sex hormone-binding globulin

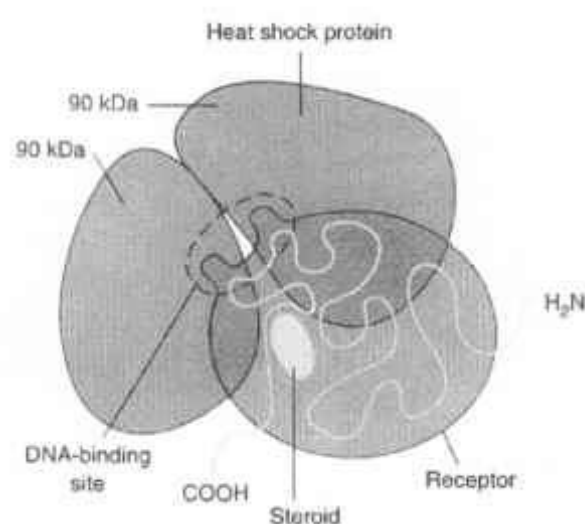
آزاد می‌باشد. هرچند، در مقایسه با تستوسترون، اتصال استرادیول به SHBG با تمایل بسیار کمتری صورت می‌پذیرد. لذا استرادیول متصل به SHBG بسیار سریع جدا شده و توسط بافت‌های هدف برداشت می‌شود. میزان SHBG موجود در مردان بالغ حدود نصف SHBG موجود در گردش خون خانم‌ها می‌باشد، به همین دلیل تستوسترون آزاد در مردان ۲۰ برابر بیش از زنان است. به علاوه، غلظت کل (اتصال یافته و اتصال نیافته) تستوسترون در مردان تقریباً ۴۰ برابر میزان موجود در زنان است. خود تستوسترون میزان SHBG را کاهش داده و سبب افزایش تستوسترون آزاد موجود در خون می‌شود، در حالی که 17β -استرادیول و هورمون تیروئید سبب افزایش مقادیر SHBG در خون می‌شوند. این اثرات نتایج مهمی را در بارداری و سایر شرایط آندوکراین به همراه دارند.

پروتئین اتصال‌ی آندروژن^۱ (ABP) در پاسخ به تستوسترون و FSH توسط سلول‌های سرتولی تولید می‌شود. ABP همچنین گلبولین اتصال‌ی تستوسترون-استروژن^۲ (TeBG) نیز نامیده می‌شود و به حفظ مقادیر بالای آندروژن در داخل بیضه‌ها و مایع منی کمک می‌کند. این مقادیر بالای موضعی برای نمو و بلوغ اسپرم لازم هستند. پروژسترون اساساً به ترانس-کورتین و آلبومین اتصال می‌یابد. به دلیل تمایل پایین پروژسترون به این پروتئین‌های پلاسمایی، نیمه-عمر آن در گردش خون تنها حدود ۵ دقیقه است.

۸-۲۲ • گیرنده هورمون‌های استروئیدی

هورمون‌های استروئیدی به پروتئین‌های گیرنده درون سلولی

اتصال می‌یابند



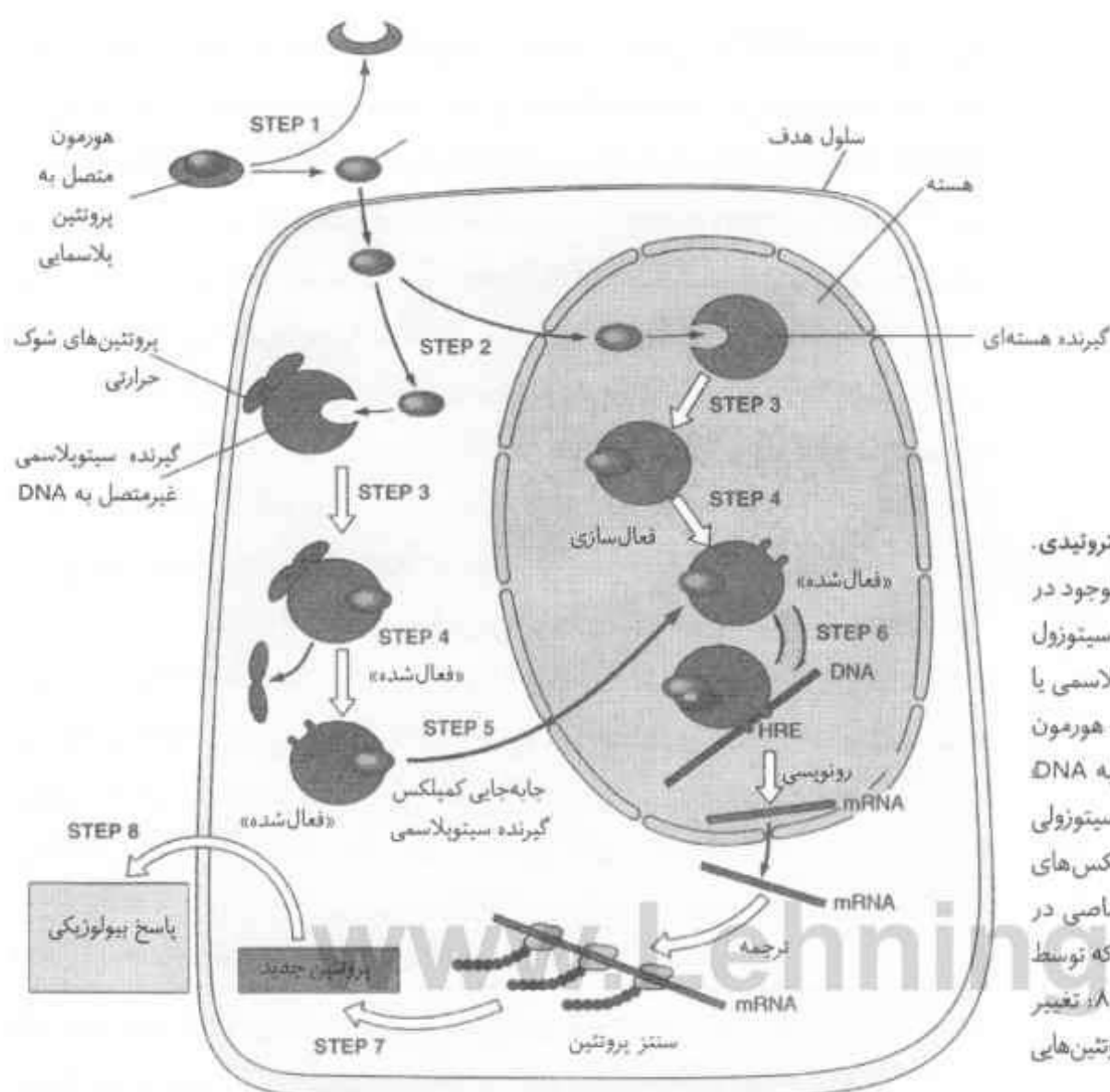
شکل ۲۲-۴۹ مدل فرضی یک شکل گیرنده استروئیدی متصل نشده به DNA. این شکل گیرنده نمی‌تواند به DNA اتصال یابد، زیرا جایگاه اتصال به DNA آن توسط پروتئین‌های hsp ۹۰ kDa یا توسط جزء دیگری مسدود شده است. جرم این کمپلکس حدود ۳۰۰ kDa می‌باشد.

گیرنده‌های مربوط به استروئیدها و گیرنده‌های مربوط به هورمون‌های غیراستروئیدی (یعنی، هورمون تیروئید، اسید رتینوئیک و ویتامین D₃) در داخل سلول قرار دارند. به نظر می‌رسد گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی و احتمالاً گیرنده آلدوسترونی اتصال نیافته در داخل سیتوپلاسم قرار دارند، در حالی که سایر گیرنده‌ها در هسته و احتمالاً در ارتباط با کروماتین می‌باشند. در شکل ۲۲-۴۸، مرحله ۱ یک هورمون استروئیدی را نشان می‌دهد که از پروتئین انتقالی پلاسمایی جدا شده است. این استروئید آزاد از لابلای دولایه لیپیدی غشاء انتشار یافته و وارد سلول می‌شود (مرحله ۲). کورتیزول به گیرنده خود با ثابت اتصال $10^9/M$ ، در مقایسه با ثابت اتصال $10^7/M$ برای CBG، اتصال می‌یابد. گیرنده اتصال نیافته، در این حالت گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی، کمپلکسی (حدود ۳۰۰ kDa) است که پروتئین‌های همراه دیگری، شامل دیمری از یک پروتئین شوک حرارتی 90 kDa که دومن اتصال به DNA گیرنده را می‌پوشاند (شکل ۲۲-۴۹)، پروتئین شوک حرارتی Hsp56 که یک ایمونوفیلین است که به چندین داروی قوی سرکوب‌کننده ایمنی اتصال می‌یابد، نیز دارد. با اتصال لیگاند استروئیدی (مرحله ۳) تغییر در کونفورماسیون (فعال‌سازی) پروتئین گیرنده رخ داده

1. Androgen-binding protein

2. Testosterone-estrogen-binding globulin

3. Heat shock protein



شکل ۲۲-۴۸ مدل فعالیت هورمون استروئیدی. مرحله ۱: جدایی هورمون آزاد از پروتئین انتقالی موجود در گردش خون؛ مرحله ۲: انتشار لیگاند آزاد به داخل سیتوزول یا هسته؛ مرحله ۳: اتصال لیگاند به گیرنده سیتوپلاسمی یا هسته‌ای؛ مرحله ۴: فعال سازی کمپلکس گیرنده - هورمون سیتوپلاسمی یا هسته‌ای به شکلی برای اتصال به DNA؛ مرحله ۵: جابه جایی کمپلکس گیرنده - هورمون سیتوزولی فعال شده به داخل هسته؛ مرحله ۶: اتصال کمپلکس های گیرنده هورمون فعال شده به عناصر پاسخ اختصاصی در داخل DNA؛ مرحله ۷: سنتز پروتئین های جدیدی که توسط ژن های پاسخ به هورمون کد می شوند؛ و مرحله ۸: تغییر فنوتیپ یا فعالیت متابولیکی سلول هدف به واسطه پروتئین هایی که به طور اختصاصی القاء شده اند.

که سبب آزاد سازی پروتئین های همراه، شامل دایمر Hsp90، شده و ریشه های اسید آمینه با بار مثبت موجود در دومین اتصال به DNA را در معرض قرار می دهد (مرحله ۴). این کمپلکس لیگاند-گیرنده به هسته انتقال یافته (مرحله ۵)، به DNA اتصال می یابد (اغلب به شکل دایمر)، و جایگاه های اختصاصی با تمایل بالا برای گیرنده را بر روی DNA مورد جستجو قرار می دهد. وقتی کمپلکس لیگاند-گیرنده به عناصر پاسخ به هورمون^۱ (HRE) اختصاصی موجود در DNA اتصال یافت (مرحله ۶)، رونویسی ژن را تنظیم نموده و اغلب منجر به افزایش رونویسی ژن می شود. ملکول های mRNA جدید به داخل سیتوپلاسم انتقال یافته و سنتز پروتئین ها را هدایت می کنند (مرحله ۷) که خود متابولیسم و عملکرد سلول هدف را تغییر می دهند (مرحله ۸). در برخی حالات، کمپلکس های استروئید-گیرنده سبب سرکوب، به جای القاء، رونویسی اختصاصی ژن می شوند.

گیرنده های اتصال نیافته هورمون استروئیدی برای استرادیول، پروژسترون، آندروژن ها و ویتامین D₃ سکوستروئیدی (شکل ۲۲-۴۸ را ببینید) در داخل هسته قرار دارند. وقتی هورمون

1. Hormone response elements

در داخل هسته به گیرنده اختصاصی خود اتصال یافت، سبب جدایی پروتئین‌های همراه گیرنده و تنظیم می‌شوند. اثرات 17β -استرادیول بر روی رونویسی در انسان و جوندگان توسط دو شکل α و β گیرنده استروژنی^۱ (به ترتیب، $ER\alpha$ و $ER\beta$) وساطت می‌گردد. هر دو این گیرنده‌ها تمایل مشابه بالایی برای اتصال به 17β -استرادیول و اتصال به عناصر پاسخ به هورمون موجود در داخل DNA دارند. $ER\alpha$ و $ER\beta$ شدیداً همولوگوس هستند. $ER\alpha$ دو دومین فعال‌سازی رونویسی مجزا، شامل AF-1 و AF-2، دارد. $ER\beta$ یک دومین AF-2 و یک دومین سرکوبگر دارد. $ER\beta$ مهارکننده فعالیت رونویسی $ER\alpha$ در مقادیر هورمونی زیراشباع است و حساسیت کلی سلول به 17β -استرادیول را کاهش می‌دهد. نتایج حاصل از موش‌های خانگی ناتوان‌شده نشان می‌دهند که این دو شکل ER ممکن است دو نقش بیولوژیکی متفاوت داشته باشند. وقتی $ER\alpha$ و $ER\beta$ در نورون‌ها به‌طور همزمان بیان می‌شوند، پیام‌های داخل سلولی و پاسخ‌های متابولیکی متفاوتی را آغاز می‌کنند. احتمال دارد در هنگام نمو و در نورون‌های بالغ، $ER\beta$ با تمایز سلول عصبی مرتبط بوده و $ER\alpha$ در شکل‌گیری سیناپسی نقش داشته باشد. $ER\alpha$ و $ER\beta$ همچنین ممکن است نقش‌های متفاوتی را در رحم ایفاء کنند. رحم حاوی انواع مختلفی از سلول‌ها است که در پاسخ به استروژن‌ها و پروژسترون، متحمل تغییرات پیوسته همزمان در میزان ازدیاد و تمایز می‌شوند. مقادیر $ER\alpha$ و $ER\beta$ در بافت رحم طی چرخه قاعدگی تغییر می‌کند، به‌طوری که بیشترین میزان هر دو در فاز پرولیفراتیو (تکثیری) دیده می‌شود. 17β -استرادیول بیان ژن مربوط به گیرنده پروژسترون^۲ (PR) را در رحم و پستان تنظیم می‌کند. $ER\alpha$ سبب القاء PR در استروما و سلول‌های اپی‌تلیالی غده‌ای رحم می‌شود. برعکس، $ER\beta$ سبب تنظیم-کاهش PR در اپی‌تلیوم مجرای می‌گردد. بنابراین، بیان تمایزی $ER\alpha$ و $ER\beta$ در داخل انواع اختصاصی سلول‌ها مشخص می‌کند چه نوع پاسخی توسط 17β -استرادیول ایجاد شود. توانایی‌های مشترک DNA برای عناصر پاسخ به هورمون (HREs) تعیین شده است (جدول ۱۰-۲۲). گیرنده‌های مربوط به گلوکوکورتیکوئیدها، مینرالوکورتیکوئیدها، پروژسترون و آندروژن به یک HRE اتصال می‌یابند. لذا در یک سلول هدف خاص، نوع گیرنده‌ای که بیان می‌شود، حساسیت به هورمون را تعیین می‌کند. گیرنده‌های مربوط به هورمون جنسی و پروژسترون تنها در چند نوع سلول بیان می‌شوند، در حالی که گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی در انواع وسیعی از سلول‌ها وجود دارد. جایی که گیرنده‌های مربوط به آلدوسترون و کورتیزول با یکدیگر بیان می‌شوند، تنها ممکن است یک شکل گیرنده تولیدی غالب باشد. هرچند، بافت‌هایی نظیر کلیه و کولون اهدافی برای آلدوسترون هستند و مقادیر نسبتاً بالای هر دو گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی و گلوکوکورتیکوئیدی را بیان می‌کنند. این بافت‌ها همچنین 11β -هیدروکسی استروئید دهیدروژناز نوع ۲ (ارتباط بالینی ۵-۲۲) را بیان می‌کنند؛ این آنزیم کورتیزول را که با تمایل بالا به گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی اتصال یافته است را به کورتیزون

1. Estrogen receptor

2. Progesterone receptor

جدول ۱۰-۲۲ • عناصر DNA پاسخ به گیرنده هورمون استروئیدی، جایگاه‌های پذیرنده‌ای مشترک

Element	DNA Sequence ^a
POSITIVE	
Glucocorticoid response element (GRE)	5'-GGTACAnnnTGTTCT-3'
Mineralocorticoid response element (MRE)	
Progesterone response element (PRE)	
Androgen response element (ARE)	
Estrogen response element (ERE)	5'-AGGTCAAnnnTCACT-3'
NEGATIVE	
Glucocorticoid response element	5'-ATYACNnnnTGATCW-3'

تبدیل می‌کنند که اتصال ضعیفی به این گیرنده دارد. این غیرفعال‌سازی کورتیزول سبب تسهیل در اتصال آلدوسترون به گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی در این بافت‌ها می‌شود. در برخی بافت‌ها، گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی ممکن است اثرات مقادیر پایین کورتیزول موجود در گردش خون را که تقریباً ۱۰۰ برابر بیشتر از مقادیر خونی آلدوسترون است را وساطت کنند. لذا گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی و گلوکوکورتیکوئیدی ممکن است بیان شبکه همپوشانی از ژن‌ها را در بافت‌های مختلف تنظیم کنند. توجه داشته باشید که کمپلکس استروژن-گیرنده یک عنصر پاسخ بی‌همتا را شناسایی می‌کند (جدول ۱۰-۲۲). گلوکوکورتیکوئیدها مانع رونویسی ژن پرواوپوملانوکورتین (POMC) شده و بدین ترتیب میزان ترشح ACTH و بنابراین کورتیزول را تنظیم می‌کنند. عناصر پاسخ گلوکوکورتیکوئیدی منفی (nGRE) سرکوب ژن POMC و سایر ژن‌ها را وساطت می‌کنند.

مدل‌های متعددی برای شرح نحوه عملکرد کمپلکس‌های استروئید-گیرنده به عنوان تنظیم‌گرهای مثبت و منفی بیان ژن مطرح شده‌اند. اتصال یک هُمودیمر استروئید-گیرنده به عنصر پاسخ به هورمون (HRE) ممکن است به آن امکان تعامل سینرژستیک با یک فاکتور رونویسی مثبت و بنابراین القاء رونویسی ژن را بدهد. به طریق دیگر، اتصال هُمودیمر به یک HRE ممکن است به طریق فضایی مانع اتصال یک فاکتور رونویسی مثبت شده و بنابراین سبب سرکوب رونویسی ژن شود. تعاملات پروتئین-پروتئین مستقیم بین گیرنده هورمون و یک فاکتور رونویسی مثبت، حداقل از نظر تئوری، می‌تواند مانع اتصال هر کدام از آنها به DNA شده و سبب کاهش رونویسی گردد.

پاسخ‌های فیزیولوژیکی پیچیده به هورمون‌های استروئیدی ممکن است مستلزم القاء یا مهار رونویسی ژن باشد. برای مثال، گلوکوکورتیکوئیدها اعمال ضدالتهابی قابل توجهی دارند و چندین دهه برای این منظور مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این هورمون‌ها به چند طریق سیستم ایمنی را سرکوب می‌کنند. گلوکوکورتیکوئیدها از طریق مهار تولید پروستاگلاندین، پاسخ‌های ایمنی را مهار می‌کنند. کمپلکس‌های گلوکوکورتیکوئید-گیرنده سبب القاء یک

سندروم مینرالوکورتیکوئید اضافی واضح

برخی بیماران (معمولاً کودکان) دچار افزایش فشار خون، هیپوکالمی و سرکوب سیستم رنین-آنژیو-تانسین-آلدوسترون می‌شوند که در صورت ترشح بیش از حد آلدوسترون قابل انتظار می‌باشد. با توجه به اینکه آزمون‌های پلاسمایی و ادراری ممکن است نتوانند میزان اضافی مینرالوکورتیکوئیدها را نشان دهند، گفته می‌شود که این بیماران مبتلا به سندروم مینرالوکورتیکوئید اضافی واضح (سندروم AME) هستند. این سندروم یک بیماری اتوزومال مغلوب است که در نتیجه کمبود 11β -HSD2 (به وجود می‌آید. دهیدروژناز نوع ۲ 11β -HSD2) به وجود می‌آید. از آنجایی که مقادیر پلاسمایی کورتیزول تقریباً ۱۰۰ برابر بیشتر از مقادیر پلاسمایی آلدوسترون است، کورتیزول گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی کلیوی را اشباع نموده و منجر به احتباس سدیم و سرکوب محور رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون می‌شود. با وجود اینکه این سندروم می‌تواند نتیجه یک نقص مادرزادی در 11β -HSD2 کلیوی باشد، در اثر مصرف مقادیر زیاد شیرین بیان^۱ نیز ممکن است این حالت به وجود آید. اجزاء اصلی شیرین بیان شامل اسید گلیسیریزیک^۲ و محصول هیدرولیتیک آن، اسید گلیسیریتیک (GE)، به عنوان مهارکننده قوی 11β -HSD2، می‌باشند. با مهار این آنزیم، GE اتصال کورتیزول به گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی کلیه را تسهیل نموده و بنابراین سبب القاء فشار خون بالا و هیپوکالمی می‌شود که مشخصه‌های سندروم AME هستند.

1. Apparent mineralocorticoid excess (AME) syndrome
2. Licorice
3. Glycyrrhizic acid

1. Negative glucocorticoid response elements

پروتئین ۴۰ kDa به نام آنکسین I^۱ (یا لیپوکورتین^۲) می‌شوند که فسفولیپاز A₂ غشایی را مهار نموده و در نتیجه مانع آزادسازی اسید آراشیدونیک برای سنتز پروستاگلاندین می‌شود. گلوکوکورتیکوئیدها همچنین بیان سیکلواکسیژناز (COX) (ص ۹۹۷) را مهار می‌کنند که تولیدکننده پروستاگلاندین‌ها و ترکیبات وابسته است. COX1 بیان دائمی دارد و پروستاگلاندین‌ها را در شرایط غیرالتهابی تولید می‌کند. COX2 در سلول‌های التهابی القاء شده و سرکوب سنتز آن توسط گلوکوکورتیکوئیدها مسئول قسمت اصلی اثرات ضدالتهابی آنها می‌باشد.

گلوکوکورتیکوئیدها همچنین با فاکتور رونویسی فاکتور هسته‌ای کاپا B^۳ (NK-κB) تداخل می‌کنند که در سلول‌های ایمنی تحریک‌نشده در داخل سیتوپلاسم به شکل کمپلکس با IκBα یا ترکیب با ساختمان مرتبط IκBα (I برای «مهار») نگه داشته می‌شود. تحریک سلول‌های ایمنی به واسطه یکی از چند پیام ایمنی، برای مثال فاکتور نکروز تومور، منجر به فسفریلاسیون IκBα بر روی ریشه‌های سرین ۳۲ و ۳۶ می‌شود که نتیجه آن اوری کورتیناسیون و تخریب بعدی از طریق پروتئازوم می‌باشد. با این تخریب، NF-κB از کمپلکسی که به شکل غیرفعال در داخل سیتوپلاسم به دام افتاده بود، آزاد شده و به داخل هسته می‌رود. در داخل هسته، این فاکتور رونویسی ژن‌های مربوط به سیتوکین‌هایی نظیر اینترفرون‌ها و اینترلوکین‌ها که سلول‌های ایمنی را فعال می‌سازند و همچنین هلکول‌های چسبندگی که سلول‌های ایمنی را به محل‌های التهابی می‌کشاند، را القاء می‌کند. گلوکوکورتیکوئیدها از طریق القاء رونویسی ژن IκBα و تضمین باقیماندن NF-κB در داخل سیتوپلاسم به شکل غیرفعال در شرایطی که می‌بایست به داخل هسته انتقال یافته و رونویسی را القاء کند، سبب سرکوب این فعال‌سازی سلول‌های ایمنی می‌شوند (شکل ۵۰-۲۲).

برخی اعضاء فوق خانواده گیرنده استروئیدی، خاموش‌سازی ژن را واسطه می‌کنند. عناصر خاموش‌ساز^۵ موجود در DNA، همانند عناصر فزاینده^۶، مستقل از موقعیت و جهت خود عمل می‌کنند. خاموش‌ساز یک ژن شامل قطعاتی است که به طور مستقل فعالیت ژن را سرکوب می‌کنند. گیرنده‌های هورمون تیروئید^۷ (T₃R) و گیرنده‌های اسید رتینوئیک^۸ (RAR) فاقد لیگاند، به عناصر خاموش‌ساز اختصاصی اتصال یافته و رونویسی ژن را سرکوب می‌کنند. بعد از اتصال لیگاند، این گیرنده‌ها فعالیت خاموش‌سازی خود را از دست داده و به عنوان ترانس اکتیواتور عمل می‌کنند.

دیمیریزاسیون مقدمه اتصال مؤثر به DNA و فعال‌سازی رونویسی توسط اکثر گیرنده‌های استروئیدی است که به واسطه دومن‌های اتصال به لیگاند آنها صورت می‌پذیرد. ناحیه دیمیریزاسیون این دومن ممکن است یک ساختمان زیپ لوسینی-مانند یا یک موتیف مارپیچ-پیچ-مارپیچ به وجود آورد (ص ۴۴۱) که برای دیمیریزاسیون در فاکتورهای رونویسی

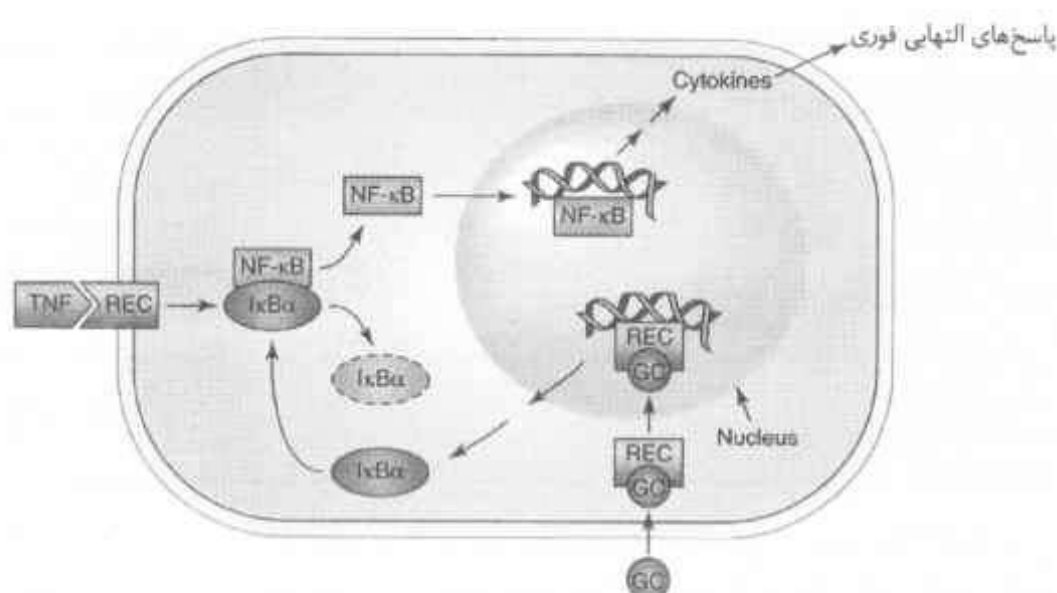
1. Annexin I
6. Enhancer

2. Lipocortin
7. Thyroid hormone receptor

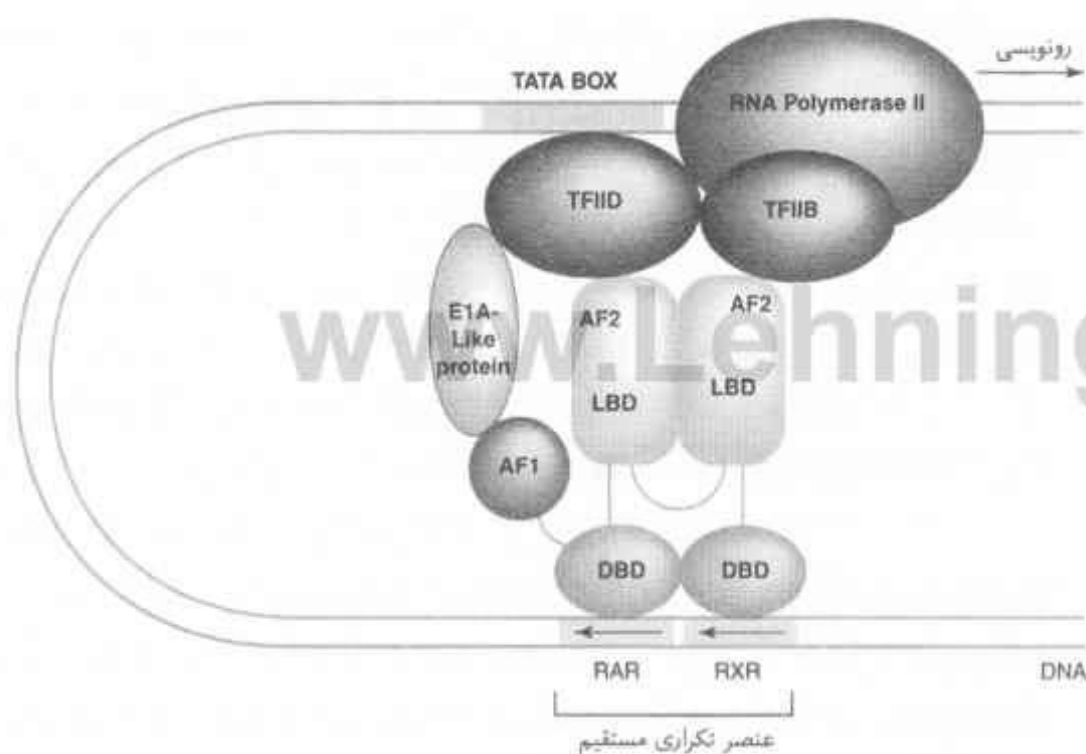
3. Nuclear factor kappa B
8. Retinoic acid receptor

4. Silencing

5. Silencer



شکل ۵۰-۲۲ فعالیت گلوکوکورتیکوئیدها در جهت سرکوب پاسخ‌های ایمنی و التهابی حاصل از سیتوکین‌ها. مخفف‌ها: REC: گیرنده گلوکوکورتیکوئید؛ GC: هورمون گلوکوکورتیکوئید؛ TNF: فاکتور نکروز تومور؛ NF-κB: فاکتور هسته‌ای کاپا B.



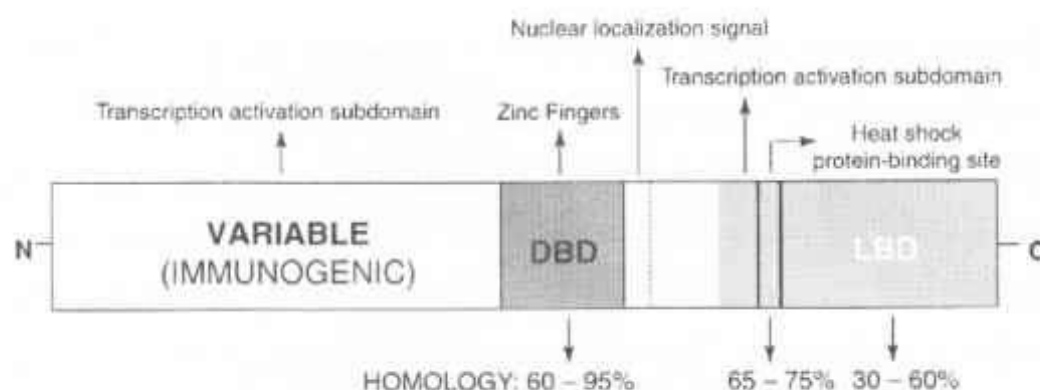
شکل ۵۱-۲۲ مدلی برای تثبیت کمپلکس قبل شروع توسط یک هترودایمر RXR/RAR. مخفف‌ها: TF: فاکتور رونویسی؛ LBD: دومن اتصال به لیگاند؛ DBD: دومن اتصال به DNA؛ AF1: فعالیت فعال‌سازی موجود در ناحیه انتهای آمینوی گیرنده که ممکن است سبب برقراری تماس با پروتئین‌های اختصاصی سلول شود؛ AF2: فعالیت فعال‌سازی موجود در داخل دومن اتصالی لیگاند که ممکن است مستقیماً با ماشین رونویسی تعامل کند؛ E1A: اونکوپروتئین آدنوویروس که به عنوان یک سرکوبگر تومور عمل می‌کند.

دیگر لازم است. اکثر گیرنده‌های استروئیدی تولید هُمودایمر می‌کنند. ولی گیرنده‌های رتینوئید X (RXRs) هُمودایمرهایی با گیرنده اسید رتینوئیک، گیرنده هورمون تیروئید یا سایر اعضای این فوق خانواده گیرنده‌ها ایجاد می‌کنند. مدلی برای تثبیت کمپلکس قبل شروع رونویسی توسط یک هُمودایمر RXR/RAR در شکل ۵۱-۲۲ نشان داده شده است.

دومن‌های گیرنده استروئیدی

گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی سه دومن وظیفه‌دار اصلی دارند (شکل ۵۲-۲۲). در انتهای کربوکسیل، دومن اتصال به استروئید دیده می‌شود که ۳۰٪ تا ۶۰٪ همولوژی با دومن‌های

شکل ۵۲-۲۲ دومن‌های وظیفه‌دار اصلی پروتئین‌های گیرنده استروئیدی. DBA: دومن اتصال به DNA، LBD: دومن اتصال به لیگاند.



اتصال به لیگاند گیرنده‌های استروئیدی دیگر دارد (ارتباط بالینی ۶-۲۲). این دومن نیز ممکن است در اتصال یک دایمر پروتئین شوک حرارتی ۹۰ kDa نقش داشته باشد که (۱) این دومن را در کونفورماسیون مطلوب برای اتصال استروئید نگه می‌دارد، و (۲) مانع اتصال گیرنده بدون لیگاند به DNA می‌شود. در سمت چپ این دومن، یک ناحیه فعال‌سازی رونویسی و یک پیام تمرکز در هسته قرار دارد؛ به نظر می‌رسد این پیام برای شناسایی توسط منفذ هسته لازم است. در تقریباً مرکز گیرنده، دومن اتصال به DNA وجود دارد که میان گیرنده‌های استروئیدی ۶۰٪ تا ۹۵٪ همولوژی دارد و حاوی دو انگشت روی برای شناسایی HREs اختصاصی و تثبیت اتصال به این توالی‌ها می‌باشد. دومن انتهای آمینو شدیداً متغیر بوده و حاوی ناحیه آنتی‌ژنیکی اصلی و یک ناحیه برای تعدیل فعال‌سازی رونویسی می‌باشد. این خصوصیات در تمامی اعضاء فوق خانواده گیرنده استروئیدی وجود دارد (شکل ۵۳-۲۲).

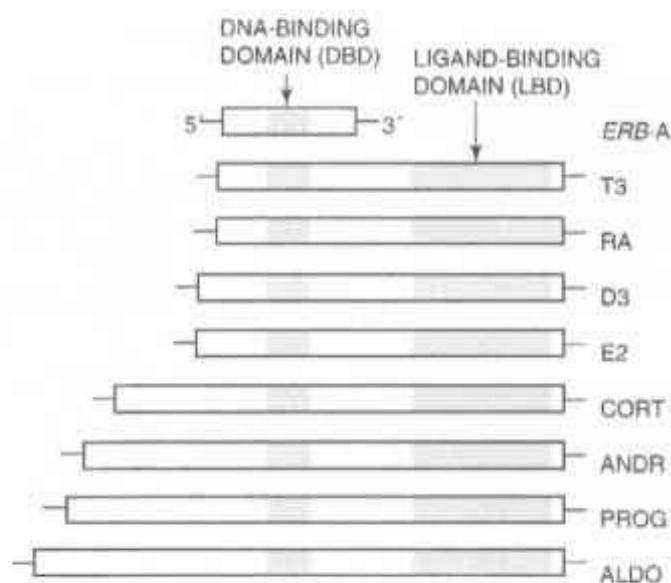
ارتباط بالینی ۶-۲۲

جهش گیرنده مینرالوکورتیکوئید منجر به افزایش فشار خون و توکسمی حاملگی می‌شود

و سبب بازجذب یون‌های سدیم در کلیه می‌شود. از آنجایی که مقادیر پروژسترون پلاسمایی در هنگام حاملگی افزایش قابل توجهی را پیدا می‌کند (شکل ۲۰-۲۲ را ببینید)، گیرنده جهش‌یافته همیشه با این استروئید اشباع است. در افراد زیر ۳۵ سال حامل گیرنده جهش‌یافته، نسبت فشار خون سیتوزولی و دیاستولی ۱۶۷/۱۱۰، در مقایسه با ۱۲۶/۷۸ (دامنه طبیعی) در افراد غیرحامل، می‌باشد. اسپرونولاکتون که در هنگام اتصال به گیرنده نوع-وحشی طبیعی به عنوان یک آنتاگونیست آلدوسترون عمل می‌کند، در زمان اتصال به گیرنده جهش‌یافته نقش یک آگونیست را ایفاء می‌کند. لذا اسپرونولاکتون را نباید در بیمارانی به کار برد که جهش S810L را دارند. این گیرنده جهش‌یافته می‌تواند عامل مهمی در ابتلاء زودرس به نارسایی قلبی در بیماران مبتلا به فشارخون بالای شدید باشد.

علل زمینه‌ای فشارخون بالا، به‌خصوص فشارخون بالای همراه با توکسمی حاملگی که اکلامپسی^۱ نامیده می‌شود، شامل سیستم رنین-آنژیوتانسین و گیرنده آلدوسترون می‌باشند. فشارخون بالا در حدود ۶٪ بارداری‌ها دیده می‌شود و در برخی موارد همراه با جهش در گیرنده مینرالوکورتیکوئیدی است که در آن ریشه سرین موقعیت ۸۱۰ توسط یک ریشه لوسین جایگزین شده است (به آن جهش S810L گفته می‌شود). این سرین جهش‌یافته در دومن اتصال به هورمون گیرنده قرار داشته و در تمامی گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی موجود در بسیاری از گونه‌ها حفظ شده است. جالب است که گیرنده جهش‌یافته S810L با همان تمایل بالای آلدوسترون، به پروژسترون اتصال می‌یابد. در گیرنده نوع-وحشی طبیعی، پروژسترون با تمایل پایین اتصال می‌یابد و به عنوان یک آنتاگونیست عمل می‌کند. هرچند، در شکل جهش‌یافته گیرنده، پروژسترون به عنوان یک آگونیست عمل کرده

1. Eclampsia



شکل ۲۲-۵۳ فوق‌خانواده زن گیرنده استروئیدی. مخفف‌ها: T3، تری‌یُدوتیرونین؛ RA، اسید رتینوئیک؛ D3، دی‌هیدروکسی ویتامین D3؛ E2، استرادیول؛ CORT، کورتیزول؛ ANDR، آندروژن؛ PROG، پروژسترون؛ ALDO، آلدوسترون. در این شکل تاحدودی اندازه نسبی زن‌های مربوط به این گیرنده‌ها نشان داده شده است.

جد زن‌های مربوط به این گیرنده‌ها، زن v-erbA یا c-erbA می‌باشد که یک محصول اونکوژن می‌باشد که به DNA اتصال می‌یابد ولی فاقد دومین اتصال به لیگاند است. دومین‌های اتصال به DNA برخی از این گیرنده‌ها آنقدر همولوگوس هستند که بیش از یک گیرنده به یک عنصر پاسخ مشترک اتصال می‌یابد (جدول ۱۰-۲۲ را ببینید). گیرنده آریل هیدروکربن^۱ (Ah) نیز ممکن است عضوی از این خانواده باشد. این گیرنده با تمایلی به عوامل سرطانزا اتصال می‌یابد که موازی با قدرت سرطانزایی آنها است و این ترکیبات را به داخل هسته جابه‌جا می‌کند. گیرنده‌های مربوط به هورمون تیروئید و اسید رتینوئیک، اعضای این فوق‌خانواده هستند. لیگاند این گیرنده‌ها استروئیدی نیست، ولی همان‌طور که در شکل ۲۲-۵۴ نشان داده شده است، به ترتیب حاوی دو یا یک حلقه شش اتمی هستند. حلقه A اکثر استروئیدها توسط گیرنده مناسب شناسایی شده و آن را در داخل پاکتی در دومین اتصالی لیگاند قرار می‌دهد. دوباره، تمامی این گیرنده‌ها تولید همودیمر یا هترودیمر نموده، به عنوان فاکتورهای رونویسی فعال‌شونده توسط لیگاند عمل کرده و بیان زن‌های اختصاصی را تعدیل (القاء یا سرکوب) می‌کنند.



شکل ۲۲-۵۴ ساختمان‌های مربوط به اسید رتینوئیک (اسید ویتامین A) و ۳، ۵، ۳' - تری‌یُدوتیرونین.

گیرنده‌های یتیم

بسیاری از گیرنده‌های مرتبط در ابتدا به دلیل نداشتن لیگاند یا فعال‌کننده فیزیولوژیک شناخته شده، تحت عنوان گیرنده‌های یتیم^۲ نامگذاری شدند. این گیرنده‌ها در تقریباً تمامی انواع حیوانات یافت می‌شوند. نمونه‌هایی از این گیرنده‌های یتیم که هم اکنون لیگاند آنها مورد شناسایی قرار گرفته است عبارتند از BXR (گیرنده بنزوات^۳ X)، RXR (گیرنده رتینوئید^۴ X)، PPAR (گیرنده فعال‌شونده توسط عامل تکثیر پراکسی‌زوم^۵ X)، CAR β (گیرنده دائمی آندروستان^۶ X)، PXR (گیرنده پرگنان^۷ X) SXR (گیرنده استروئیدی و گزنوبیوتیکی^۷) و FXR

1. Aryl hydrocarbon receptor

4. Peroxisome-proliferator-activated receptor

7. Steroid and xenobiotic receptor

2. Orphan receptors

5. Constitutive androstane receptor

3. Benzoate X receptor

6. Pregnane X receptor

(گیرنده فارنسوئید X^۱)، RXR، SXR، و CAR β شدیداً در کبد بیان شده، به لیگاندهای استروئیدی اختصاصی پاسخ می‌دهند و برای اتصال به DNA لازم است با RXR ایجاد هترودایمر کنند. این گیرنده‌ها و لیگاندهای مربوطه آنها ممکن است اهمیت فیزیولوژیکی داشته باشند و در بیماری‌های اختصاصی انسانی تأثیر دارند. برای مثال، SXR انسانی می‌تواند توسط گروه متنوعی از آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های استروئیدی فعال شود. این فعال‌سازی سبب القاء رونویسی چندین ژن کدکننده آنزیم‌های تخریب‌کننده شده و ممکن است سبب تسهیل در سم‌زدایی و برداشت هورمون‌های داخلی مختلف، استروئیدهای غذایی، داروها و ترکیبات گزنیوتیکی دارای فعالیت بیولوژیکی شوند. در بیماران تحت درمان استروئیدی یا زنانی که داروهای ضد بارداری خوراکی مصرف می‌کنند، برخی داروهای (نظیر ریفامپیسین) که به SXR اتصال می‌یابند، می‌توانند از طریق افزایش متابولیسم استروئیدها، سبب تخلیه سریع استروئیدهای تجویزی شوند.

تنظیم-کاهشی گیرنده استروئیدی توسط لیگاندها

بسیاری از گیرنده‌های هورمونی وقتی سلول در معرض غلظت خاصی از هورمون مربوطه قرار می‌گیرد، تنظیم-کاهشی را نشان می‌دهند. در مورد گیرنده‌های هورمونی داخل سلولی، تنظیم-کاهشی عموماً به معنی کاهش نیمه-عمر پروتئین گیرنده و کاهش در بیان ژن گیرنده و در نتیجه کاهش غلظت ملکول‌های گیرنده می‌باشد که توسط یک لیگاند القاء شده است. لذا پروموتور یک ژن گیرنده ممکن است یک عنصر پاسخ منفی داشته باشد و اتصال کمپلکس گیرنده-استروئید به آن عنصر، رونویسی ژن گیرنده را سرکوب خواهد کرد. تنظیم-کاهشی گیرنده‌ها توسط لیگاندهای خود نقش فیزیولوژیکی مهمی را ایفاء می‌کند، زیرا سلول هدف را غیرحساس نموده و بنابراین در زمانی که میزان هورمون در گردش خون بالا است، مانع تحریک بیش از حد گیرنده می‌شود.

با وجود اینکه به نظر می‌رسد تنظیم-کاهشی گیرنده‌های استروئیدی توسط هورمون خود معمول‌ترین شکل خودتنظیمی^۲ است، ولی این نوع تنظیم در تمامی سلول‌های هدف یافت نشده است. اثر تنظیم-افزایشی^۳ گلوکوکورتیکوئید در میزان گیرنده خود در تعدادی از سلول‌های پاسخ‌دهنده گزارش شده است. از نظر تئوری این تنظیم-افزایشی همولوگوس می‌تواند پاسخ به هورمون را افزایش دهد. توانایی گیرنده استروژن در افزایش غلظت گیرنده‌های پروژسترون در بافت‌های هدف کلیدی، نمونه‌ای از تنظیم-افزایشی هترولوگوس می‌باشد.

گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای، کمک‌فعالگرها و کمک‌سرکوبگرها

کمک‌فعالگرها و کمک‌سرکوبگرها، کوفاکتورهایی هستند که فعالیت رونویسی بیشتر کمپلکس‌های هسته‌ای استروئید-گیرنده را افزایش یا کاهش می‌دهند. کمک‌فعالگرهایی

1. Farnesoid X receptor

2. autoregulation

3. Up-regulation

نظیر خانواده p160 کمک فعالگرها، کمک فعالگر گیرنده استروئیدی^۱، فاکتور رونویسی حد واسطه^۲ (TIF2)، و پروتئین تعاملگر-GR^۳ (GRIP1)، همگی سبب افزایش میزان محصول ژن القاء شده با یک غلظت اشباع شونده یک هورمون استروئیدی می شوند. برعکس، کمک سرکوبگرهایی نظیر کمک سرکوبگر گیرنده هسته‌ای^۴ (NoR) و تعدیل کننده خاموش-سازنده رتینوئید و گیرنده هورمون تیروئید^۵ (SMART)، میزان محصول ژن را کاهش می دهند. اتصال لیگاند مربوط به یکی از این گیرنده‌ها همانند یک «سوئیچ ملکولی» عمل نموده و سبب جدایی کمک سرکوبگرها از گیرنده و اتصال کمک فعالگرها می شود. نشان داده شده است که جایگاه‌های تعامل گیرنده‌های استروئیدی و هسته‌ای برای کمک فعالگرها و کمک-سرکوبگرها در دامن اتصال به لیگاند قرار داشته و این دو جایگاه اتصال ممکن است همپوشانی داشته باشند.

گرچه کمک سرکوبگرها به گیرنده‌های هسته‌ای نظیر گیرنده هورمون تیروئید اتصال نمی‌یابند که خود به لیگاند اتصال یافته است، به نظر می‌رسد با گیرنده‌های استروئیدی متصل به لیگاند، تعامل می‌کنند. این تعامل ممکن است مکانیسمی را برای تمایز بین کمپلکس‌های فعال شده گیرنده‌های استروئیدی مختلف (آندروژن‌ها، گلوکوکورتیکوئید، مینرالوکورتیکوئید و پروژستین) به طریق اختصاصی-سلول فراهم کند. با وجود اینکه هر کدام از این گیرنده‌ها به طور اختصاصی به لیگاند خود اتصال می‌یابند، وقتی فعال شدند به یک عنصر پاسخ به هورمون اتصال می‌یابند (جدول ۱-۲۲ را ببینید). تعاملات بین کمک سرکوبگرها اختصاصی-سلول و سرکوبگرهای متصل به DNA می‌تواند مقداری از ویژگی را برگرداند که به نظر می‌رسد با اتصال به یک HRE مشترک از دست می‌رود.

اثرات استروئیدی غیرژنومیک

تمامی اثرات هورمون‌های استروئیدی در سطح رونویسی ژن نمی‌باشند. بسیاری از هورمون‌های استروئیدی شامل آلدوسترون، 17β -استرادیول، پروژسترون، گلوکوکورتیکوئیدها و آندروژن‌ها می‌توانند اثرات تحریکی سریعی (ظرف چند دقیقه) را بر روی فعالیت‌های انواع وسیعی از مسیرها و ملکول‌های هدایت پیام (پروتئین کیناز C، دی‌آسیل گلیسرول و IP_3) به اجرا بگذارند. به نظر می‌رسد این اثرات غیرژنومیک در سطح غشاء پلاسمایی، به جای هسته، سلول هدف آغاز می‌گردند. این پاسخ‌های غیر-رونویسی ممکن است به واسطه زیرمجموعه‌ای از گیرنده‌های هسته‌ای متداول موجود در غشاء سلول و یا از طریق گیرنده‌های غشایی متفاوت ایجاد شوند که ارتباطی با گیرنده‌های استروئیدی داخل سلولی کلاسیک ندارند. برخی بحث‌ها در خصوص گیرنده‌های غشایی جدید عبارتند از: (۱) به نظر می‌رسد پاسخ‌های استروئیدی سریع از طریق گیرنده‌هایی با خصوصیات فارماکولوژیکی بسیار متفاوت از

1. Steroid receptor coactivator 1
4. Nuclear receptor corepressor

2. Transcriptional intermediary factor 2
5. Silencing mediator of retinoid and thyroid hormone receptor

3. GR-interacting protein

خصوصیات مربوط به گیرنده‌های داخل سلولی وساطت می‌شوند؛ (۲) استروئیدها سبب ایجاد اثراتی غیرژنومیکی در سلول‌ها یا بافت‌هایی می‌شوند که گیرنده‌های داخل سلولی کلاسیک را بیان نمی‌کنند. و (۳) این اثرات استروئیدی سریع توسط آنتاگونیست‌های گیرنده کلاسیک مسدود نمی‌شوند. هنوز لازم است پروتئین‌های غیرمرتبطی که اثرات استروئیدی سریع را وساطت می‌کنند، کلون شده و عملکرد آنها دوباره بیان گردد. احتمال دارد داروهایی که به‌طور اختصاصی بر روی فعالیت استروئیدی غیرژنومیک اثر می‌کنند، کاربردهای وسیعی را در عرصه‌های بالینی شامل ناهنجاری‌های قلبی-عروقی و سیستم عصبی مرکزی، هومئوستاز الکترولیتی و ناباروری پیدا کنند.

واژه‌های کلیدی

پیامبرهای دوم	فسفودی‌استراز	آرژنین وازوپرسین	فاکتور دهلیزی دفع‌کننده سدیم
فاکتورهای رونویسی فعال‌شونده	عنصر پاسخ به cAMP	سیکلوپنتانوفن‌آنترن	۲۵، ۱۰-ویتامین D ₃
توسط لیگاند	N-استیل ترانسفراز	کورتیزول	کالباپندین‌ها
پرواوپیوملانوکورتین	N-استیل سروتونین	آلدوسترون	پروتئین شوک حرارتی
اکسی‌توسین	اینهپتین	تستوسترون	۱- β - هیدروکسی استروئید
فنیل اتانل آمین N-متیل ترانسفراز	استرادیول	دهیدرواپی آندروسترون	دهیدروژناز
تیروکسین	پروژسترون	۵ α - ردوکتاز	سیکلوآکسیژناز
پروتئین کیناز A	دومن‌های اتصال به لیگاند	آروماتاز	فاکتور هسته‌های کاپا B
پروتئین کیناز G	کینازهای اختصاصی-تیروزین	دی‌هیدروتستوسترون	دومن اتصال به DNA
پروتئین کیناز C	گیرنده انسولین	آنزیم مبدل آنژیوتانسین	اثرات غیرژنومی



بیولوژی سلولی ملکولی

- | | | |
|--|---|---|
| ۲۳-۱ • بافت عصبی: متابولیسم و عملکرد
۱۲۴۷ | ۲۳-۵ بیماری نیمین - پیک و
رتینیت پیگمنتوزا ۱۲۷۲ | نشانگرهایی برای آنفارتوس میوکارد
۱۲۹۴ |
| ۲۳-۲ • چشم: متابولیسم و بینایی ۱۲۶۴ | ۲۳-۶ رتینیت پیگمنتوزای حاصل از جهش
در ژن پری قرین ۱۲۷۵ | ۲۳-۱۲ کانال‌های یونی و بیماری عضله قلب
۱۳۰۰ |
| ۲۳-۳ • موتورها ملکولی و پروتئین‌های
مربوطه ۱۲۸۵ | ۲۳-۷ نایبیتی مادرزادی لیر: دیستروفی شبکیه
که منجر به کوری می‌شود ۱۲۷۹ | ۲۳-۱۳ جهش‌های مؤثر بر ایجاد رنگدانه، آیا
یک ارتباط موتور ملکولی وجود دارد؟
۱۳۰۲ |
| ۲۳-۴ • مکانیسم انعقاد خون ۱۳۰۵ | ۲۳-۸ کانال‌های یونی
دریچه‌دار - لیگاندی ۱۲۹۰ | ۲۳-۱۴ نقص‌های مسیر داخلی، کمبود پره
کالیکرئین ۱۳۱۱ |
| ارتباطات بالینی | ۲۳-۹ کاردیومیوپاتی‌های هیپرتروفیک
خانوادگی و جهش در پروتئین‌های
عضلانی ۱۲۹۰ | ۲۳-۱۵ هموفیلی کلاسیک ۱۳۱۶ |
| ۲۳-۱ سدخونی - مغزی و نقص در انتقال
گلوکز ۱۲۴۹ | ۲۳-۱۰ کاردیومیوپاتی اتساع یافته و
جهش‌هایی در آکتین ۱۲۹۱ | ۲۳-۱۶ استفاده از فاکتور VIIa نو ترکیبی
برای کنترل خونریزی ۱۳۱۷ |
| ۲۳-۲ سندروم میاستنی لامبرت-ایتون ۱۲۵۷ | ۲۳-۱۱ زیرواحدهای تروپونین به عنوان | ۲۳-۱۷ ترومبوز: نقص‌هایی در مسیر پروتئین C
و افزایش میزان فاکتورهای انعقادی
۱۳۲۱ |
| ۲۳-۳ میاستنی گراویس: یک ناهنجاری
عصبی - عضلانی ۱۲۵۹ | | |
| ۲۳-۴ دژنراسیون مدولا و از دست رفتن
بینایی ۱۲۷۰ | | |

مفاهیم کلیدی

می‌یابند. انتقال از نورون به نورون از طریق سیناپس‌هایی صورت می‌پذیرد که از نظر الکتریکی و شیمیایی با یکدیگر جفت می‌شوند. سیناپس‌هایی که از نظر شیمیایی جفت شده هستند، از طریق ترشح نوروترانسمیترها به داخل فضاها موجود در بین نرون‌ها عمل می‌کنند؛ این نوروترانسمیترها به گیرنده‌های موجود در سمت پس سیناپسی اتصال می‌یابند.

بافت عصبی: متابولیسم و عملکرد

- بافت عصبی اساساً از گلوکز به عنوان منبع انرژی استفاده می‌کند. پتانسیل غشایی سلول‌های عصبی به واسطه فعالیت پمپ یونی Na^+ ، K^+ در میزان -70 mV حفظ می‌شود.
- موج‌های عصبی از طریق یک فرایند دپولاریزاسیون با همکاری کانال‌های یونی دریچه‌دار - ولتاژی که منجر به دپولاریزاسیون موضعی می‌شوند، انتشار

• فعالیت نوروترانسمیترها می‌تواند تحریکی یا مهاري باشد. اثرات سریع و گذرا بوده و از طریق برداشت مجدد، متابولیسم یا انتشار نوروترانسمیتر خاتمه می‌یابد.

چشم: متابولیسم و بینایی

- چشم امتدادی از سیستم عصبی است و بیشتر انرژی خود را از متابولیسم گلوکز به دست می‌آورد. ساختمان‌های موجود در چشم که لازم است نور قبل از رسیدن به شبکیه از میان آنها بگذرد، حاوی تعداد بسیار کمی میتوکندری و سایر ذرات تحت سلولی رنگدانه‌دار هستند.
- اپی‌تلیوم قرنی نسبت به اکسیژن اتمسفری نفوذپذیر است و به واسطه فعالیت سیستم NADPH گلوکوتاتیون ردوکتاز در برابر گونه‌های اکسیژن فعال محافظت می‌شود.
- عدسی بافتی با متابولیسم فعال می‌باشد که هیچ منبع خونی و ساختمان تحت سلولی را ندارد. تعادل اسموتیک توسط Na^+/K^+ ATPase و تعادل ردوکتاز توسط یک سیستم گلوکوتاتیون ردوکتاز حفظ می‌شود.
- شبکیه یک بافت عروقی است که حاوی گیرنده‌های نوری (بینایی) (سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی) هستند. شبکیه در ناحیه با بیشترین شدت بینایی فاقد عروق خونی است، ولی سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی حاوی یک منبع خونی و میتوکندری هستند.
- بینایی یک فرایند چهار-رخدادی است که نیازمند فوتون‌های نور، ایزومریزاسیون به واسطه نور، هدایت پیام و تفسیر ذهنی از اجسام موردنظر - «در چشم ذهن» - می‌باشد.
- پروتئین‌های موجود در رنگدانه‌های بینایی حاوی ۱۱-سیس رتینال، یک مشتق β -کاروتن (ویتامین A_1)، هستند. ایزومریزاسیون ۱۱-سیس رتینال به همه-ترانس رتینال یک تغییر کونفورماسیونی را در پروتئین رنگدانه‌های بینایی به وجود می‌آورد که منجر به فعال سازی ترانس دوسین، یک پروتئین G، می‌شود.
- کمپلکس زیرواحد ترانس دوسین - α متصل به GTP یک فسفودی‌استراز را فعال می‌کند که خود با هیدرولیز cGMP حاصل از انسداد کانال‌های Na^+ ، سبب هیپرپولاریزاسیون غشاء و تولید یک موج الکتریکی می‌شود. هیدرولیز GTP موجود در کمپلکس GTP-ترانس دوسین - α امکان برگشت غشاء به حالت استراحت را فراهم می‌کند.
- همین فرایندها در سلول‌های مخروطی بینایی رنگی رخ می‌دهند. سه رنگدانه مختلف حساس به نورهای قرمز، سبز و آبی در سلول‌های مخروطی متفاوت یافت می‌شوند. دید رنگی از تحریک درجه‌بندی شده سلول‌های مخروطی حاوی رنگدانه‌های اختصاصی و تفسیر این محرک‌ها توسط مغز - «در چشم ذهن» - حاصل می‌شود.

موتورهای ملکولی و پروتئین‌های مربوطه

- عضلات زمانی منقبض می‌شوند که میوزین و اکتین روی یکدیگر کشیده شوند تا طول سارکومر، واحد انقباضی، کوتاه گردد. فعالیت‌های میوزین توسط کونفورماسیون‌های مختلفی به اجرا گذاشته می‌شود که در هنگام اتصال به ATP، ADP و طی تبدیل ATP به ADP به واسطه میوزین، به وجود می‌آیند.
- تبدیل پیام انقباض از الکتریکی به شیمیایی و مکانیکی صورت می‌گیرد. محرک ابتدایی در محل اتصال عصب-عضله با آزادسازی استیل‌کولین و اتصال آن به گیرنده خود آغاز می‌شود. نتیجه آزادسازی Ca^{2+} سارکومری و اتصال آن به تروپونین-C می‌باشد. کمپلکس‌های تروپونین-C- Ca^{2+} منجر به ایجاد تغییرات کونفورماسیونی در تروپومیوزین می‌شوند که فرایند انقباض را آغاز می‌کنند.
- در عضله اسکلتی حرکت قدرتی انقباض با آزادسازی فسفات به دنبال هیدرولیز ATP رخ می‌دهد. غلظت ATP موجود در عضله با متابولیسم و همچنین به واسطه فعالیت کراتین فسفوکیناز و آدنیلات کیناز حفظ می‌شود. انقباض عضله صاف بسیار آهسته‌تر رخ می‌دهد. جریان به داخل Ca^{2+} و فسفریلاسیون توسط یک کیناز اختصاصی فعال‌شونده توسط Ca^{2+} -کالمودولین، انقباض را آغاز می‌کند. کنترل تحت هورمون‌هایی قرار دارد که بر روی جریان به داخل Ca^{2+} تأثیر می‌گذارند.
- چندین کلاس میوزین غیرمتداول در فعالیت‌های سلولی نظیر تعامل غشاء-غشاء، انتقال ملانوزوم و حرکت موهای موجود در گوش داخل نقش دارند.
- کینزین‌ها موتورهای ملکولی میکروتوبول-محور هستند که از طریق تغییرات کونفورماسیونی مرتبط با اتصال و هیدرولیز ATP تولید حرکت می‌کنند. یکی از فعالیت‌های اصلی کینزین‌ها، اثر بر روی حرکت داخل-سلولی بار می‌باشد.
- دو کلاس موتورهای ملکولی دینئین شامل انواع آکسونمی و سیتوپلاسمی می‌باشند. حرکت دینئین در طول توبول‌ها در خلاف جهت حرکت کینزین‌ها است و به عنوان موتورهای حمل-بار می‌باشند. حرکت دینئین‌ها وابسته به بار است. هرچه بار سنگین‌تر باشد، مراحل مجزا کوتاه‌تر می‌باشند.
- مکانیسم انعقاد خون
- فرایند انعقاد خون در محل آسیب عروق خونی با تشکیل کمپلکس‌های چندآنزیمی آغاز می‌شود. دو مسیر کلی وجود دارد: خارجی و داخلی. این دو مسیر در نقطه فعال سازی فاکتور X به یکدیگر می‌رسند که آنزیمی برای تبدیل پروترومبین به ترومبین است.
- مسیر خارجی نقش اصلی را در شروع فرایند دارد و مسیر داخلی نقش اصلی را در تقویت این فرایند ایفاء می‌کند.

- ترومبین تبدیل فیبرینوژن به فیبرین را کاتالیز می‌کند که پروتئین اصلی در تولید لخته است. تولید برخی کمپلکس‌های چندآزمی نیاز به کوفاکتورهای پروتئینی و Ca^{2+} دارد که تولید کمپلکس‌ها را از طریق اتصال به ریشه‌های γ -کربوکسی‌گلوتامات موجود در پروتئین‌ها، تسهیل می‌کند.
- فعالیت کاتالیتیک پروتئازها از طریق تعامل با مهارکننده‌های پروتئینی اختصاصی موجود در خون مهار می‌شود.
- لخته از طریق فعالیت پلاسمینی حل می‌شود که در نتیجه فعال‌سازی پلاسمینوژن توسط فعالگر بافتی پلاسمینوژن، t-PA، تولید می‌گردد.

۱-۲۳ • بافت عصبی: متابولیسم و عملکرد

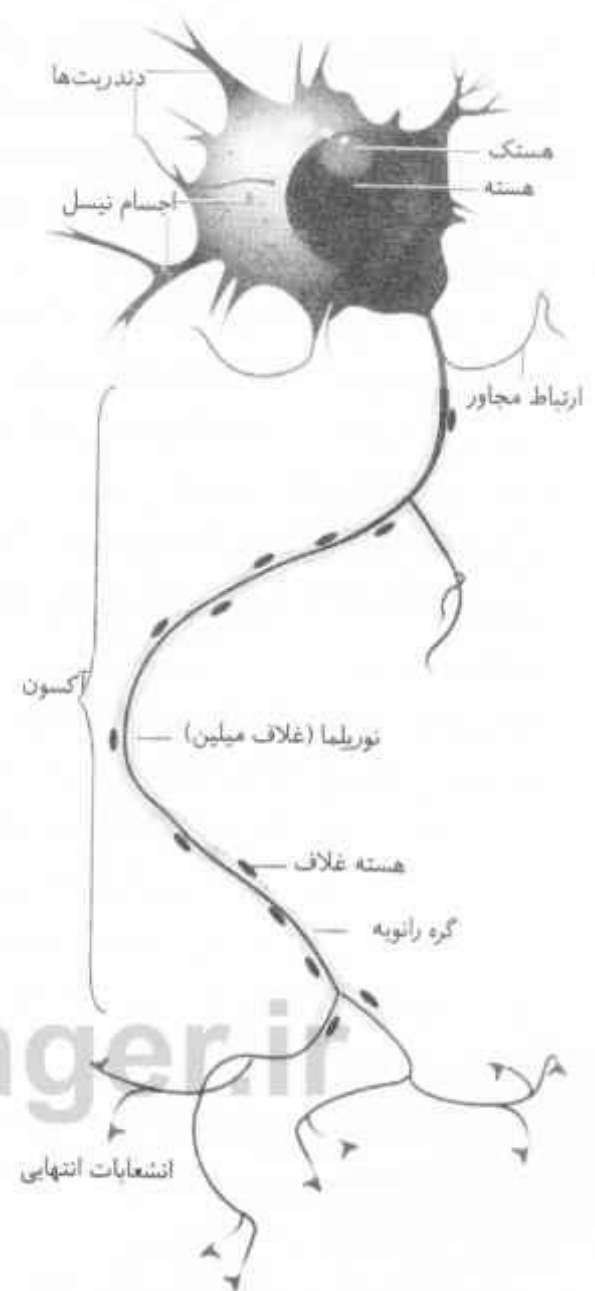
مفاهیم ضروری

حدود ۲/۴٪ وزن بدن بالغین را بافت عصبی تشکیل می‌دهد که ۸۳٪ آن شامل مغز می‌باشد. سیستم عصبی شبکه ارتباطی را بین حس‌ها، محیط و تمامی قسمت‌های بدن برقرار می‌کند. مغز مرکز فرماندهی است. لازم است این مرکز همیشه فعال باشد و به همین دلیل نیاز به میزان زیادی انرژی دارد. تحت شرایط طبیعی، مغز انرژی خود را از متابولیسم گلوکز به دست می‌آورد. اجسام کتونی می‌توانند از سد خونی-مغزی عبور کنند و توسط بافت مغز، به‌خصوص در هنگام گرسنگی، متابولیزه شوند، ولی نمی‌توانند جایگزین گلوکز گردند. مغز انسان روزانه حدود ۱۰۳ تا ۱۲۰ گرم گلوکز مصرف می‌کند. برای مغزی با وزن ۱/۴ kg، این میزان با سرعت متوسط مصرف حدود ۰/۳ میکرومول در هر دقیقه به ازاء هر گرم بافت ارتباط دارد و انعکاسی از ظرفیت تولید ATP به میزان حدود ۶/۲ میکرومول در دقیقه به ازاء هر گرم بافت از طریق به تنهایی چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک (TCA) می‌باشد. چرخه TCA چندین وظیفه را برعهده دارد و تمامی کربنی که از این چرخه عبور می‌کند، صرف تولید ATP نمی‌شود. همچنین، تمامی گلوکزی که توسط بافت عصبی متابولیزه می‌گردد، توسط چرخه TCA متابولیزه نمی‌گردد. با وجود این، چرخه TCA با سرعت نزدیک به حداکثر فعالیت نکرده و بیشترین میزان ATP مصرفی توسط بافت عصبی را تولید می‌کند. بیشتر انرژی مصرفی بافت عصبی برای حفظ شیب‌های یونی در عرض غشاءهای پلاسمایی، برای اثرگذاری بر روی فرایندهای مختلف ذخیره‌سازی و انتقالی، و برای سنتز نوروترانسمیترها و سایر اجزاء سلولی می‌باشد. گلیکولیز با حدود ۲۰٪ ظرفیت فعالیت می‌کند و در برخی قسمت‌های مغز منبع اصلی تولید ATP است.

در مقایسه با سایر بافت‌های بدن به غیر از بافت چربی، سیستم عصبی مرکزی میزان بالاتری از لیپیدها را دارد. بسیاری از این لیپیدها شامل لیپیدهای تخصص یافته و پیچیده‌ای هستند که نقش‌های مهمی را در بسیاری از جنبه‌های متابولیسم مغز بازی می‌کنند، ولی عموماً منبع مهمی برای تولید انرژی نیستند.

در مقایسه با بافت‌های دیگری نظیر عضلات و کبد، پروتئین‌های مغز سرعت نوسازی نسبتاً سریعی دارند، ولی سلول‌های عصبی عموماً بعد از تمایز دیگر تقسیم نمی‌شوند. بافت عصبی می‌تواند به طرق متعددی دچار آسیب شود و شواهد تجربی وجود دارند که

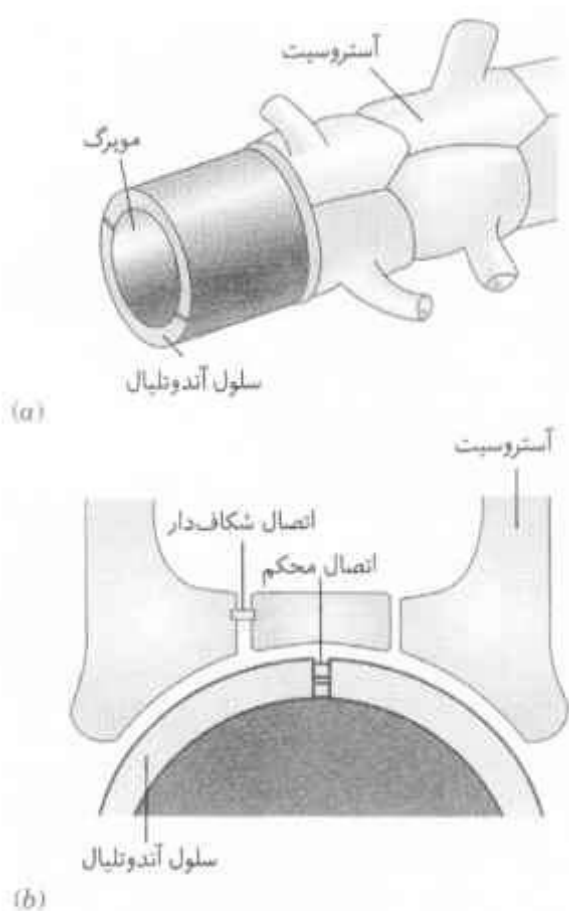
رژئراسیون بافت عصبی با سرعتی بیش از آن چیزی را مطرح می‌کنند که قبلاً تصور می‌شد. نورون‌های شدیداً تخصص‌یافته سلول‌های سیستم عصبی مسئول جمع‌آوری و انتقال پیام‌ها هستند (شکل ۱-۲۳). هر نورون حاوی یک جسم سلولی، دندریت‌ها که امتدادهای آنتن-مانند کوتاه هستند و پیام‌ها را از سایر سلول‌ها دریافت می‌کنند، و حاوی یک آکسون می‌باشند که از جسم سلولی (نورون پیش‌سیناپسی) تا نورون‌های دیگری (نورون‌های پس‌سیناپسی) امتداد می‌یابند که پیام‌ها را به آنها انتقال می‌دهند. سیستم عصبی مرکزی (CNS) بافت شدیداً یکپارچه‌ای است که در آن هر نورون محرک‌های مهارتی و تحریکی مختلفی را از بافت‌ها دریافت می‌کند. یک فرد بالغ سالم بین 10^{11} تا 10^{13} نورون دارد و ارتباط بین آنها از طریق پیام‌های الکتریکی و شیمیایی صورت می‌پذیرد. سلول‌های بنیادی موجود در مغز می‌توانند سه نوع اصلی سلول‌ها را تولید کنند: نورون‌ها، آستروسیت‌ها و اولیگودندروسیت‌ها. آستروسیت‌ها سلول‌های گلیالی هستند که با بیش از ۹۰٪ آندوتلیوم سد خونی-مغزی در ارتباط بوده و به تعیین مورفولوژی و عملکرد سد خونی-مغزی کمک می‌کنند. آستروسیت‌ها در سطوح خارجی CNS زواندی را به خارج می‌فرستند که به انواع سلول‌های دیگر اتصال یافته و کمپلکس‌های آناتومیکی را تولید می‌کنند که سدهای نفوذ-ناپذیری را در سطح مویرگ‌ها به وجود می‌آورند و CNS را از محیط خارجی جدا می‌کنند. این اتصالات محکم مانع ورود غیرفعال ملکول‌های محلول در آب به داخل مغز شده و چیزی را می‌سازند که معمولاً سد خونی-مغزی نامیده می‌شود (شکل ۲-۲۳). لذا به طور کلی، ترکیبات محلول در آب تنها در صورتی وارد مغز می‌شوند که انتقال دهنده‌های غشایی اختصاصی برای آنها وجود داشته باشد (ارتباط بالینی ۱-۲۳). اولیگودندروسیت‌ها آکسون‌ها را همانند عایق احاطه نموده و هدایت مؤثر پیام را تسهیل می‌کنند. انواع دیگری از سلول‌های گلیال وجود دارند که هر کدام از آنها عملکرد تخصص‌یافته‌ای را دارند، ولی به نظر می‌رسد که تنها آستروسیت‌ها مستقیماً با عملکرد بیوشیمیایی مرتبط با فعالیت عصبی متابولیسمی در ارتباط هستند (ص ۱۲۶۱). نشان داده شده است که برخی سلول‌های گلیال، به خصوص آستروسیت‌ها، از متابولیت‌های حدواسطی غیر از گلوکز به عنوان منبع انرژی استفاده می‌کنند. آستروسیت‌ها در محیط کشت قادر به اکسیداسیون اسیدهای چرب، به خصوص β -اکسیداسیون، هستند ولی به خصوص از چهار کربن انتهایی (انتهای ω) زنجیر تولید اجسام کتون به عنوان محصولات اصلی می‌کنند. اجسام کتونی می‌توانند توسط سایر سلول‌های مغز به عنوان منبع انرژی مصرف شوند.



شکل ۱-۲۳ یک سلولی عصبی حرکتی و غشاءهای مربوطه.

ATP و پتانسیل الکتریکی ترانس‌ممبران در نورون‌ها

نورون‌ها یک پتانسیل استراحت ترانس‌ممبران حدود -70 mV دارند. این پتانسیل ترانس‌ممبران ناشی از عوامل زیر است: غشاء اساساً به طور کامل نسبت به K^+ نفوذپذیر است.



شکل ۲۳-۲ نمایش دیاگرامی ساختمان سد خونی-مغزی. (a) نمای قضایی که بای انتهایی آستروسیت را نشان می‌دهد که یک مویرگ مغزی را احاطه کرده است. (b) نگاه از برش عرضی که اتصالات محکم بین پای آستروسیتی و پوشاندن اتصالات محکم بین سلول‌های آندوتلیال مویرگ‌ها را نشان می‌دهد.

تنها نفوذپذیری ناچیزی نسبت به Na^+ دارد، و نسبت به آنیون‌های داخل سلولی نفوذناپذیر است؛ این غشاء همچنین حاوی یک ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ است که با یک مکانیسم هم‌انتقالی ناهمسو، Na^+ را به خارج پمپ می‌کند و K^+ وارد سلول می‌شود. عمل این پمپ ($\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$) و نفوذپذیری تمایزی غشاء به Na^+ و K^+ سبب برقراری شیب‌های یونی در عرض غشاء می‌شود که در آن Na^+ در سمت خارج و K^+ در سمت داخل سلول بیشتر است. K^+ تمایل به خروج از سلول در جهت شیب غلظت شیمیایی خود دارد؛ در نتیجه داخل سلول به دلیل وجود غلظت‌های داخل سلولی آنیون‌هایی که قادر به عبور از غشاء نیستند، منفی می‌ماند. با وجود اینکه K^+ تمایل دارد در جهت شیب غلظتی خود از سلول خارج شود، بازهای منفی آنیون‌ها تمایل دارند تا K^+ را به داخل سلول برگردانند. دو نیروی مخالف (به علاوه نفوذپذیری بسیار کم نسبت به Na^+) سبب برقراری یک تعادل در پتانسیل ترانس ممبران -70 mV می‌شود؛ یعنی، شیب غلظت شیمیایی که K^+ را به سمت خارج حرکت می‌دهد، با بار منفی داخل سلول که در جهت برگرداندن K^+ به داخل سلول عمل می‌کند، متعادل می‌گردد.

برای تولید پتانسیل عمل در یک نورون نیاز به شروع رخدادی است که بر روی دیپولاریزاسیون غشاء طوری اثر نماید که پتانسیل ترانس ممبران به $+20$ تا $+30 \text{ mV}$ برسد. این دیپولاریزاسیون به واسطه باز شدن کانال‌های Na^+ و جریان کافی Na^+ به داخل سلول جهت معکوس سازی قطبیت غشاء به میزان 90 تا 100 mV صورت می‌پذیرد. لذا وقتی کانال‌های Na^+ تحت تأثیر محرک الکتریکی تولیدکننده یک پتانسیل عمل باز می‌شوند، یون‌های سدیم در جهت شیب غلظت شیمیایی خود از طریق کانال‌های دریچه‌دار -ولتاژی به داخل نورون‌ها جریان می‌یابند. به دنبال این جریان، یون‌های پتاسیم از نورون‌ها خارج می‌شوند. نهایتاً ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ دوباره شیب‌های یونی برقرار نموده و مجدداً حالت استراحت را به وجود می‌آورند.

تولید یک موج الکتریکی و جریان آن به انتهای آکسون به واسطه یک فرایند دیپولاریزاسیون کانال‌های دریچه‌دار -ولتاژی صورت می‌پذیرد که طی آن Na^+ وارد سلول می‌شود. پروتئین‌های

ارتباط بالینی ۱-۲۲

سد خونی-مغزی و نقص در انتقال گلوکز

و سایر ناهنجاری‌های ذهنی شود. تشنج اطفال ممکن است در ۱ تا ۴ ماهگی ظاهر شود. فراوانی تشنج ممکن است در هنگام بیماری که طفل را قدری کتوتیک می‌کند، کاهش یابد. استفاده از یک رژیم غذایی کتوتیک به کنترل تشنجات کمک می‌کند. به نظر می‌رسد یک زمان بحرانی طی مراحل نمو وجود دارد که در آن زمان گلوکز و یا برخی از متابولیت‌های آن برای فعالیت‌هایی غیر از تولید انرژی ضروری هستند.

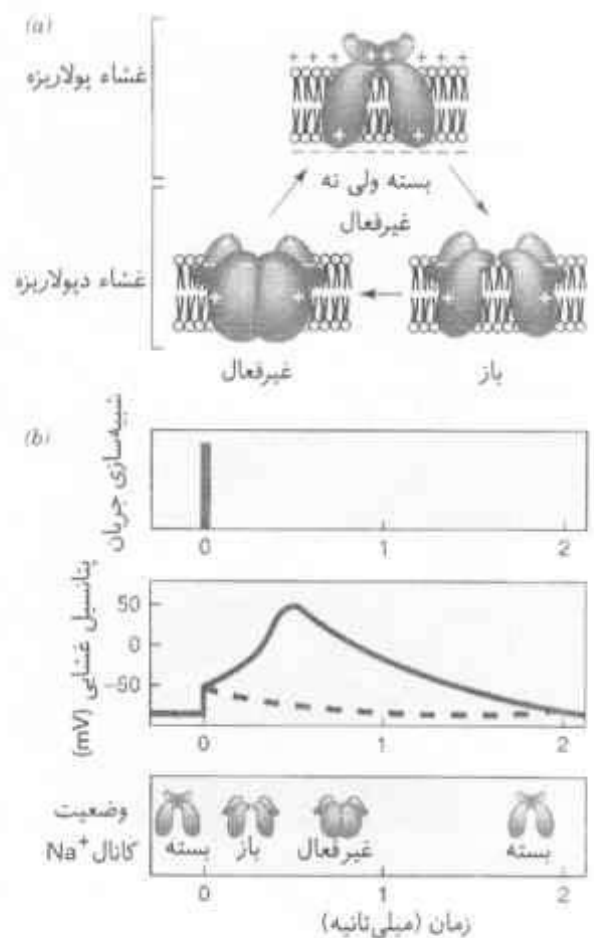
بیماری De Vivo یک بیماری ارثی اتوزومال غالب می‌باشد که به دلیل کمبود گلوکز مغزی به وجود می‌آید و این کمبود ناشی از یک GLUT1 ناقص می‌باشد که انتقال‌دهنده گلوکز مسئول عبور گلوکز از عرض سد خونی-مغزی (ص ۶۶۳) است (OMIM ۱۳۸۱۴۰). علائم بیماری De Vivo که به آن سندروم GLUT1 نیز گفته می‌شود، در اوایل زندگی نمایان می‌شود. کمبود گلوکز مغز ممکن است منجر به تشنج نوزاد، نمو تأخیری، میکروسفالی

کانال متحمل یک تغییر کونفورماسیونی وابسته به بار می‌شوند که در هنگام رسیدن پتانسیل الکتریکی موجود در عرض غشاء به ولتاژ آستانه $+20$ تا $+30$ mV، باز شدن آنها را آغاز می‌کند. وقتی غشاء دپولاریزه می‌شود، Na^+ که غلظت بیشتری در خارج سلول دارد، به داخل سلول جریان می‌یابد؛ هر دو در جهت شیب غلظتی مربوطه حرکت می‌کنند. کانال‌های موجود در ناحیه مشخصی از غشاء سلول برای کسری از میلی‌ثانیه باز می‌باشند (شکل ۳-۲۳). دپولاریزاسیون موضعی (تغییرات ولتاژ ناشی از جریان به داخل Na^+) سبب یک تغییر کونفورماسیونی در پروتئین‌های مجاور کانال‌های یونی دریچه‌دار-ولتاژی می‌شود (ص ۶۵۳). این کانال‌های مجاور به‌طور لحظه‌ای در پاسخ به دپولاریزاسیون موضعی باز شده و اجازه می‌دهند تا این فرایند به سمت پایین آکسون ادامه یابد. از آنجایی که یک زمان بازیافت محدود بیش از زمان باقی ماندن Na^+ در داخل آن ناحیه طی زمانی وجود دارد که پیام باز نمودن مجدد کاهش می‌یابد، انتشار بار تنها در یک جهت پیشرفت می‌کند. این زمان بازیافت برای کانال‌ها جهت باز شدن مجدد با زمان مورد نیاز برای برقراری مجدد یک پتانسیل غشاء در زیر میزان آستانه تحریکی (با عمل ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+) و تغییرات کونفورماسیونی مورد نیاز برای بستن و برگشت به حالت اول دریچه کانال مرتبط است. لذا دپولاریزاسیون و روپولاریزاسیون پیش‌رونده در طول آکسون امکان انتشار امواج بدون کاهش بزرگی و تغییر جهت را فراهم می‌سازد. نمایشی از نحوه احتمالی ظهور و عملکرد یک حسگر برای یک کانال پتاسیمی دریچه‌دار-ولتاژی در یک غشاء در شکل ۳-۲۳ نشان داده شده است. وقتی داخل سلول به دلیل یک رخداد دپولاریزاسیون مثبت‌تر می‌شود، این پروتئین کانالی متحمل یک تغییر کونفورماسیونی شده، دریچه باز می‌گردد و به K^+ اجازه داده می‌شود تا در جهت شیب غلظتی خود به خارج سلول انتقال یابد. این موضوع به حداقل سازی مدتی کمک می‌کند که آن ناحیه موضعی از غشاء در بالای ولتاژ آستانه تحریک باقی می‌ماند.

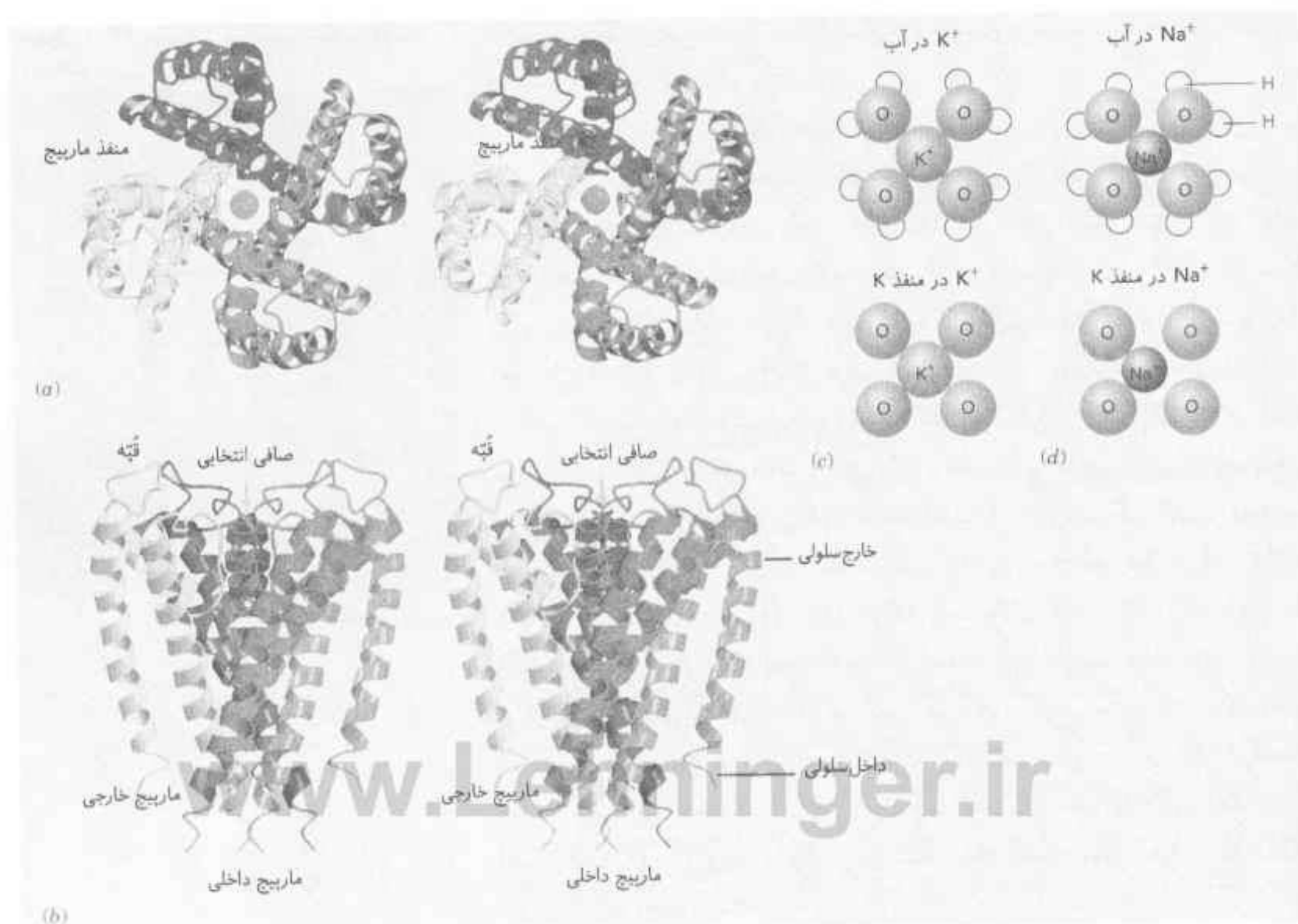
کانال‌های یونی دریچه‌دار-ولتاژی که بیشتر مورد توجه قرار دارند، شامل Na^+ ، K^+ و Ca^{2+} می‌باشند. این کانال‌ها درجات متفاوتی از تنوع ساختمان کلی، ولی شدت بالای حفظ ساختمان در داخل نواحی ایجادکننده منفذ را نشان می‌دهند. هر کدام از اینها یک صافی انتخابی دارند که مشخص می‌کند کدام یون اجازه عبور از منفذ آن را دارد (شکل ۳-۲۴). صافی انتخابی از خصوصیات شیمیایی اجزاء ساختمانی پروتئین برای تقلید کره هیدراتاسیون یون‌ها استفاده می‌کند که منتهی به دهیدراتاسیون می‌شود؛ در هنگام خروج از صافی، یون‌ها دوباره هیدراته می‌گردند.

تعامل نورون-نورون از طریق سیناپس‌ها رخ می‌دهد

تعامل نورون-نورون از طریق سیناپس‌های الکتریکی یا از طریق سیناپس‌های شیمیایی به انجام می‌رسد. سیناپس‌های الکتریکی امکان انتقال سریع‌تر پیام‌ها از سلول به سلول را



شکل ۳-۲۳ باز و بسته شدن کانال‌های Na^+ . شماتیک (a) و (b) باز و بسته شدن کانال‌های Na^+ طی انتقال موج عصبی. (c) نمایش شماتیک یک حسگر ولتاژ. رنگ روشن‌تر موقعیت این حسگر در حالت بسته را نشان می‌دهد. یون‌های مثبت با رسیدن به این حسگر، سبب دافعه بار-بار شده که نتیجه آن یک تغییر کونفورماسیونی در حسگر می‌باشد که کانال را باز می‌کند.



می‌کنند. (d) نمایش دیگرامی سدیم در آب (بالا) و اینکه چطور گروه‌های کربونیل موجود در داخل این کانال نمی‌توانند کره هیدراتاسیون آبی را شبیه‌سازی کنند. توجه داشته باشید که فضاهایی در داخل کانال وجود دارند که جهت فراهم‌سازی شرایط برای گروه‌های کربونیل موجود در داخل کانال در جهت رفع نیازهای هیدراتاسیون یون‌های سدیم، زیادی بزرگ هستند.

شکل ۲۳-۴ ساختمان کانال پتاسیمی. (a) نمای فضایی از بالای کانال که وجود یک یون پتاسیم در داخل را نشان می‌دهد. (b) یک نمای فضایی کانال از کنار که موقعیت خارج سلولی و داخل سلولی آن را نشان می‌دهد. (c) یک نمایش دیگرامی از کره هیدراتاسیون پتاسیم در آب (بالا) و اینکه به چه شکلی گروه‌های کربونیل ماریج‌های موجود در داخل این کانال (پایین) کره هیدراتاسیون آبی آن را شبیه‌سازی

فراهم می‌کنند. سیناپس‌های شیمیایی امکان ایجاد تنوع شیمیایی بیشتر را در ارتباط نورون-نورون فراهم می‌سازند. حوادث پاتولوژیکی که بر روی عملکرد مناسب سیناپس‌های شیمیایی تأثیر می‌گذارند نیز برای ایجاد تداخلات دارویی بیشتر در دسترس قرار دارند. سیناپس‌های شیمیایی دو نوع هستند: انواعی که در آنها نوروترانسمیترها مستقیماً به یک کانال یونی (نورون-نورون) اتصال یافته و سبب باز یا بسته شدن آن می‌شوند و انواعی که در آنها اتصال نوروترانسمیتر به گیرنده منجر به تولید یک پیامبر دوم (برای مثال، در عضله صاف) می‌شود که با کانال‌های یونی واکنش نموده و آنها را باز یا بسته می‌کند. توجه داشته باشید که پیشرفت یک موج به سمت پایین یک آکسون به واسطه فعالیت کانال‌های

جدول ۱-۲۳ • برخی نوروترانسمیترهای موجود در بافت عصبی

تحریکی
استیل کولین
آسپارتات
دوپامین
هیستامین
نوراپی نفرین
اپی نفرین
گلوتامات
۵-هیدروکسی تریپتامین
مهارى
۴-آمینوبوتیرات
گلیسین
تورین

دریچه دار - ولتاژی می باشد و انتقال شیمیایی یک موج در عرض سیناپس به کمک کانال های دریچه دار - لیگاندی انجام می شود.

نوروترانسمیترهای شیمیایی به همراه آنزیم های مورد نیاز برای سنتز آنها در انتهای آکسون پیش سیناپسی وجود دارند. تحریک الکتریکی یا فیزیولوژیکی آکسون پیش سیناپسی منجر به آزادسازی نوروترانسمیترها می شود. مکانیسم هایی در داخل اتصال سیناپسی برای خاتمه سریع عمل آنها وجود دارد. استفاده مستقیم از نوروترانسمیترهای مناسب در انتهای پس سیناپسی، اثری مشابه تحریک عصبی دارد. داروهایی که متابولیسم نوروترانسمیترها را تغییر می دهند، اثرات فیزیولوژیکی موافق با تغییر فعالیت نوروترانسمیترها در بدن دارند. نوروترانسمیترهای شیمیایی به دو نوع کلی تحریکی و مهارى تقسیم می شوند. نوروترانسمیترهای تحریکی شامل استیل کولین و کاتکول آمین ها هستند. نوروترانسمیترهای مهارى شامل اسید γ -آمینو بوتیریک (GABA یا اسید ۴-آمینوبوتیریک)، گلیسین، و تورین می باشند (جدول ۱-۲۳). گلیسین غالباً در طناب نخاعی و ساقه مغز عمل می کند؛ GABA غالباً در قسمت های دیگر مغز عمل می کند. استریکنین (شکل ۵-۲۳) به عنوان یک آلکالوئید شدیداً سمی که از گیاهان مرتبط با جنس *Strychnos* به دست می آید، به گیرنده های گلیسینی اتصال می یابد. از دوزهای بسیار کم این ترکیب به عنوان محرک CNS استفاده می شود. می توانید تصور کنید که این ترکیب چگونه عمل می کند؟ گیرنده های GABA نیز با انواع مختلفی از عوامل مهم فارماکولوژیکی نظیر بنزودیازپین ها (والیوم) (شکل ۶-۲۳) و باریتورات ها واکنش می کنند. شباهت ساختمانی کمی بین GABA و بنزودیازپین ها وجود دارد.

ژن های مربوط به برخی گیرنده ها، شامل انواع مربوط به نیکوتینیک/استیل کولین، گلیسین، گلوتامات و GABA و همچنین ساختمان کریستالوگرافی اشعه X-برخی از اینها تعیین شده است.

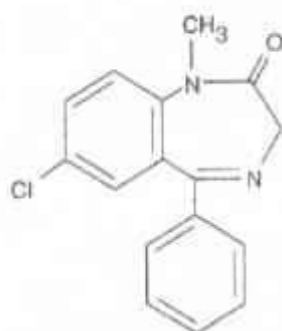
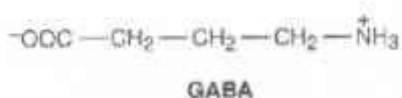
مدلی از گیرنده GABA در شکل ۷-۲۳ نشان داده شده است. این گیرنده یک ترکیب $\alpha_2\beta_2\gamma_2$ دارد. این مدل نواحی را نشان می دهد که به آنها GABA و همچنین برخی عوامل فارماکولوژیکی نظیر بنزودیازپین ها (Bz)، یک آنتاگونیست، اتصال می یابند. زیرواحدهای این گیرنده تولید کانال هایی می کنند که به دنبال تحریک طبیعی، یون های منفی (Cl^-) از میان آنها به داخل سلول جریان یافته و داخل سلول را منفی تر می کنند. بدین ترتیب نورو-ترانسمیترهای مهارى، دپولاریزاسیون را مشکل تر می سازند، زیرا لازم است جریان کافی از Na^+ به داخل نورو-برقرار گردد که بر افزایش بارهای منفی حاصل از Cl^- اضافی غلبه کند و همچنین سبب پولاریزاسیون به بیش از پتانسیل آستانه شود.

کانال های یون کلر (Cl^-) تفاوت قابل توجهی با کانال های کاتیونی (Na^+ ، K^+ و Ca^{2+}) دارند. کانال Cl^- یک ساختمان دو-لوله ای موازی ناهمسو^۱ است که در آنها

1. Two-barrel antiparallel structure

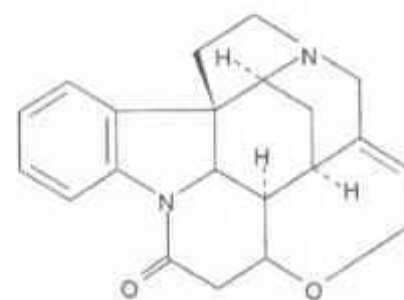
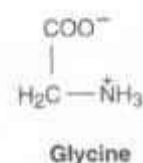


شکل ۲۳-۷ مدلی برای ساختمان کریستالی گیرنده GABA؛ نمای بالایی. گیرنده GABA یک ساختمان $\alpha_2\beta_2\gamma_2$ دارد و تشکیل کانال یونی برای انتقال یون های منفی، Cl^- ، می دهد. جایگاه های اتصال GABA و همین طور محل اتصال بنزودیازپام نشاندار شده اند.



Diazepam

شکل ۲۳-۶ ساختمان GABA و دیازپام.

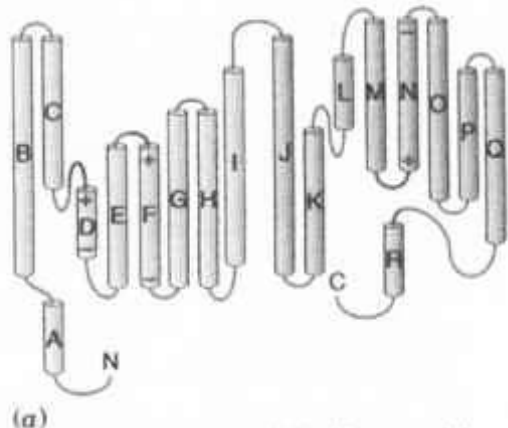


Strychnine

شکل ۲۳-۵ ساختمان گلیسین و استریکنین.

صافی انتخابی یون اساساً توسط انتهای قطبی باردار مارپیچ ها تولید می شود. این ساختمان ها در شکل ۲۳-۸ با کونفورماسیون دو-بُعدی خطی نشان داده شده اند. یک آرایش کونفورماسیونی سه-بُعدی با یک Cl^- در داخل صافی در شکل ۲۳-۸b نشان داده شده است. تصور می رود که این صافی انتخابی زیاد از ریشه های مربوط به اسیدهای آمینه مثبت تر استفاده نکند، زیرا هرچه تعامل یونی قوی تر باشد، مانع حرکت Cl^- از میان کانال خواهد شد.

نوروترانسمیترهای تحریکی بعد از تحریک نورون آزاد می شوند، عرض سیناپس را طی می کنند و به گیرنده های اختصاصی موجود بر روی اتصال پس سیناپسی متصل می شوند تا پاسخی در سلول پس سیناپسی هدف خود را آغاز کنند. این نوروترانسمیترها از طریق



(a)



(b)

Cl^- (کره رنگی) بین دو لوله. Cl^- با انتهای مثبت (+) مارپیچ ها تعامل می کند.

شکل ۲۳-۸ مدل ساختمانی از یک کانال کلریدی CIC. این اساساً یک کانال دو-لوله ای، در این شکل یکی سبز و دیگری آبی، است. (a) آرایش خطی مارپیچ ها که انتهای مثبت (+) و منفی (-) را نشان می دهد. (b) نمای فضایی کانال با یک

بازنمودن کانال‌ها و فراهم‌سازی امکان ورود Na^+ به داخل سلول، سبب دپولاریزاسیون غشاء می‌شوند. اینها به گیرنده‌های دریچه‌دار - لیگاندی اتصال می‌یابند. وقتی لیگاندی وجود ندارد، گیرنده در حالت استراحت بوده و کانال یونی بسته می‌باشد. اتصال لیگاند سبب ایجاد تغییرات کونفورماسیونی در مارپیچ‌های غشایی شده و کانال یونی را باز می‌کند. با شروع جداشدن لیگاند، کانال غیرحساس و بسته شده و دوباره به حالت استراحت خود برمی‌گردد.

سنتز، ذخیره‌سازی و آزادسازی نوروترانسمیترها

نوروترانسمیترهای نوروپتیدی ممکن است در تقریباً هر قسمتی از نورون، در داخل سیتوپلاسم نزدیک هسته یا در داخل آکسون، سنتز شوند. اکثر نوروترانسمیترهای نوروپتیدی اسیدهای آمینه یا مشتقی از اسیدهای آمینه هستند.

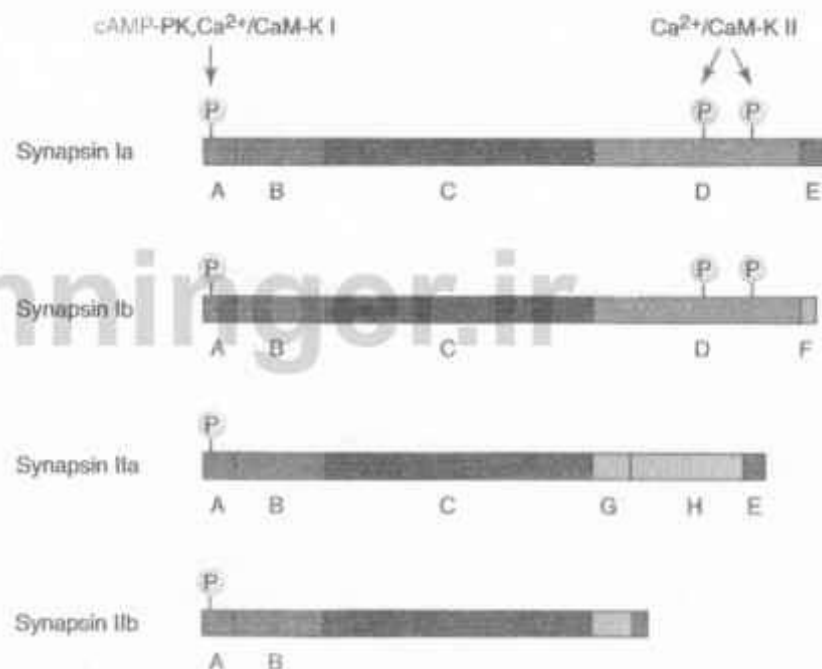
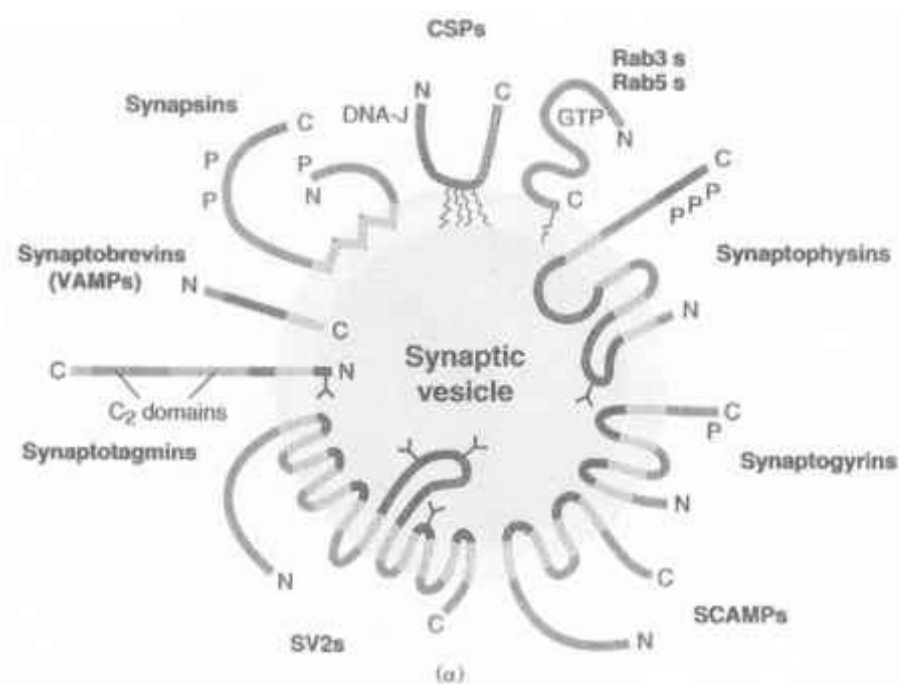
نوروترانسمیترهای آزادشده سریعاً در عرض اتصال سیناپسی (که عرض آن حدود 20 nm است) حرکت نموده و به گیرنده‌های موجود در سمت پس‌سیناپسی اتصال می‌یابند. همان‌طور که در بالا مورد اشاره قرار گرفت، به دنبال اتصال، این نوروترانسمیترها انتشار موج الکتریکی را در نورون پس‌سیناپسی آغاز می‌کنند. ذخیره‌سازی و آزادسازی نوروترانسمیترها، فرایندهای چندمرحله‌ای هستند که بسیاری از آنها مشخص شده‌اند. به نظر می‌رسد برخی نورون‌ها بیش از یک نوع نوروترانسمیتر شیمیایی را دارند. اهمیت فیزیولوژیکی این مشاهده مشخص نیست. آزادسازی نوروترانسمیترها یک رخداد کوانتومی است. موج عصبی که به انتهای پیش‌سیناپسی می‌رسد، سبب آزادسازی تعداد ثابتی از وزیکول‌های سیناپسی ترانسمیترها می‌شود. یکی از مراحل مهم این فرایند، اتصال وزیکول‌های سیناپسی به غشاء پیش‌سیناپسی و اگزوسیتوز محتویات آنها به داخل شکاف سیناپسی می‌باشد.

ذخیره‌سازی نوروترانسمیترها در داخل وزیکول‌های بزرگ و کوچک موجود در انتهای پیش‌سیناپسی انجام می‌شود. وزیکول‌های کوچک غالب بوده و در دو مخزن وجود دارند: آزاد و متصل به پروتئین‌های اسکلت سلولی، عمدتاً اکترین. این وزیکول‌ها حاوی ترانسمیترهای نوع ملکول کوچک نوناپتیدی هستند. یک طرح شماتیک از یک وزیکول سیناپسی کوچک در شکل ۹a-۲۳ نشان داده شده است. وزیکول‌های بزرگ ممکن است حاوی نوروترانسمیترهای نوع هم نوناپتیدی و هم پپتیدی باشند. برخی همچنین ممکن است حاوی آنزیم‌هایی برای سنتز نوراپی نفرین از دوپامین باشند. فهرستی از برخی پروتئین‌های موجود در وزیکول‌های سیناپسی در جدول ۲-۳۲ آورده شده است. شکل ۱۰-۲۳ به طور شماتیک نحوه آرایش برخی پروتئین‌ها در وزیکول‌های سیناپسی و نحوه تعامل آنها با غشاء پلاسمایی نورون پیش‌سیناپسی را نشان می‌دهد.

سیناپسین نقش اصلی را در تعیین آزادماندن وزیکول‌های سیناپسی کوچک و دسترسی آنها برای اتصال به غشاء پیش‌سیناپسی (شکل ۱۱-۲۳) یا اتصال آنها به پروتئین‌های اسکلت

جدول ۲-۲۳ • برخی پروتئین‌های وزیکول سیناپسی

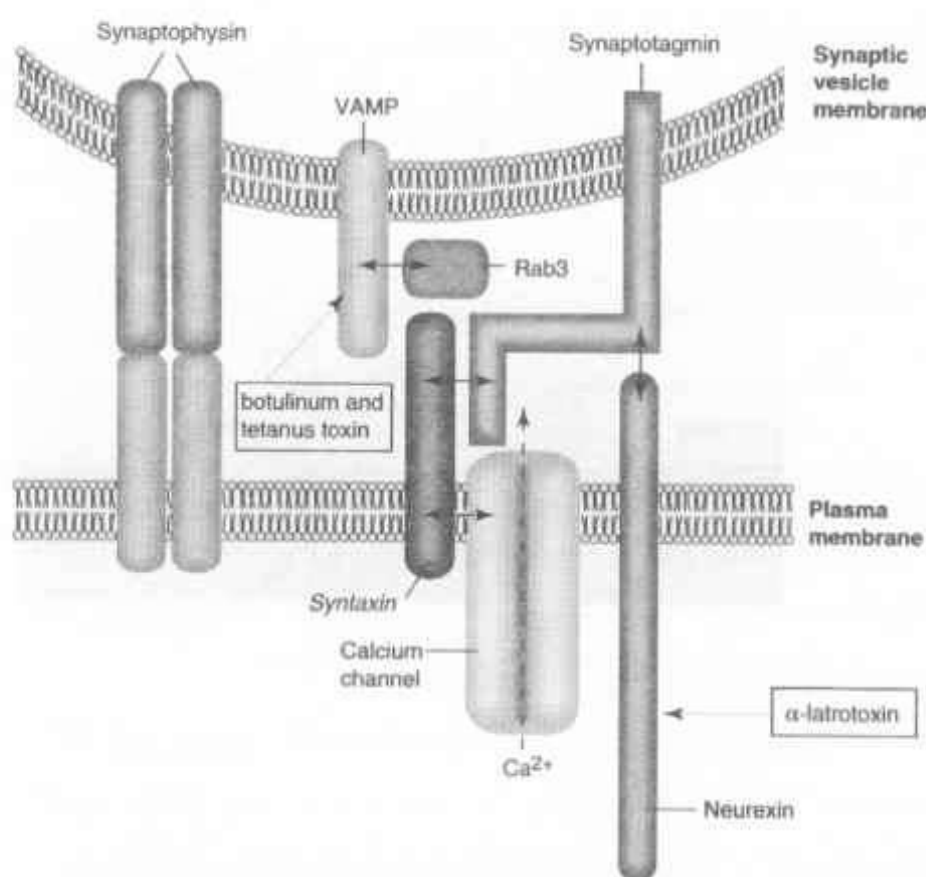
Synapsin	Ia
	Ib
	IIa
	IIb
Synaptophysin	
Synaptotagmin	
Syntaxin	
Synaptobrevin/VAMP	
Rab3 and rabphilin	
SV-2	
Vacuolar proton pump	



شکل ۹-۲۳. وزیکول سیناپسی. (a) ترسیم شماتیک آرایش نسبی پروتئین‌های وزیکول سیناپسی (SV). پروتئین‌های RAB توسط گروه‌های ایزوپرنیل و پروتئین‌های ریسمانی سیستمی (CSPs) از طریق زنجیرهای پالمیتیل به SVs اتصال دارند. دو انتهای آمینو و کربوکسیل پروتئین‌ها به ترتیب با N و C مشخص شده‌اند. جایگاه‌های فسفریلاسیون با P نشان داده می‌شوند. (b) آرایش ساختمانی خانواده سیناپسین پروتئین‌ها.

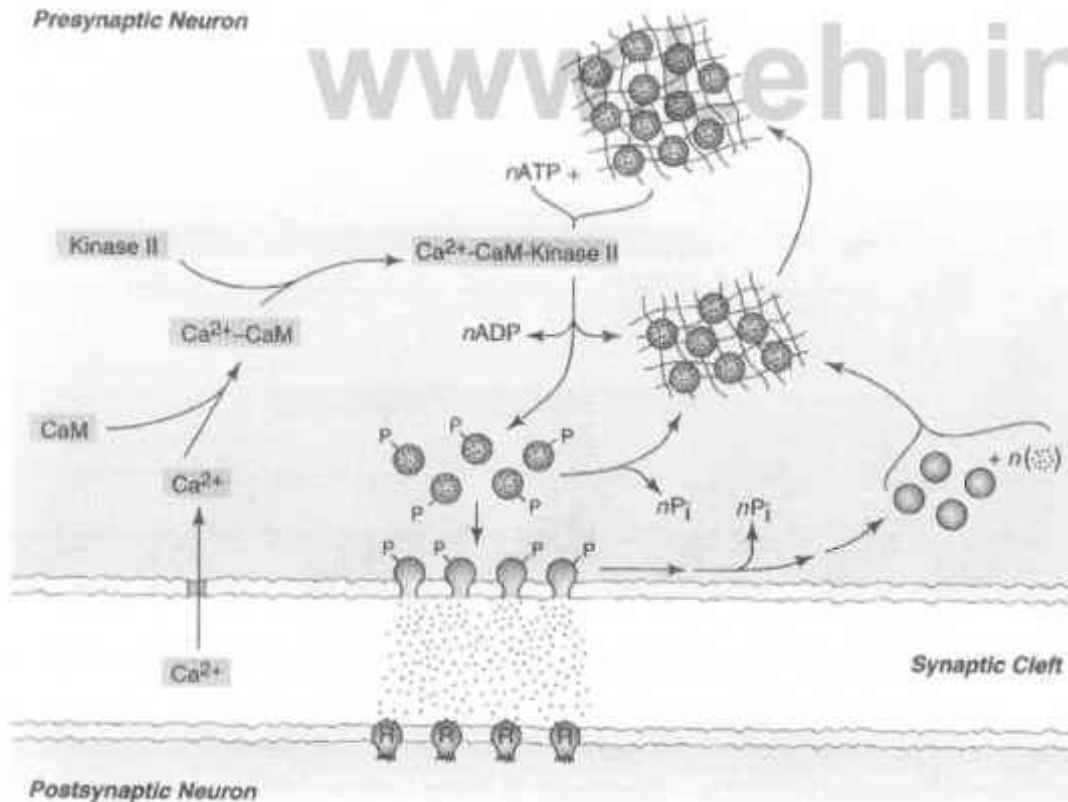
سلولی بازی می‌کند. خانواده‌ای از پروتئین‌های سیناپسین وجود دارند که توسط دو ژن بیان می‌شوند و اساساً از نظر انتهای کربوکسیل با یکدیگر اختلاف دارند (شکل ۹b-۲۳ را ببینید). سیناپسین‌ها حدود ۹٪ پروتئین کل غشاء وزیکولی سیناپسی را تشکیل می‌دهند. تمامی اینها می‌توانند در انتهای آمینوی خود توسط پروتئین کیناز وابسته به cAMP و یا کلسیم-کالمودولین (CaM) پروتئین کیناز I فسفریله شوند. سیناپسین‌های Ia و Ib همچنین می‌توانند توسط CaM کیناز II در نزدیکی انتهای کربوکسیل، ناحیه‌ای که در سیناپسین‌های IIa و IIb از دست رفته‌اند، فسفریله گردند.

تحریک عصبی منجر به ورود Ca^{2+} به داخل نورون پیش سیناپسی می‌شود (ارتباط بالینی ۲-۲۳ را ببینید) و در این محل با اتصال به کالمودولین سبب فعال‌سازی CaM کیناز I و CaM کیناز II (تولید Ca^{2+} -CaM کینازهای I و II) می‌شوند که سیناپسین را



شکل ۱۰-۲۳ دیگرام شماتیک که نحوه تعامل احتمالی برخی پروتئین‌های وزیکولی با پروتئین‌های غشاء پلاسمایی را نشان می‌دهد.

Presynaptic Neuron



Postsynaptic Neuron

شکل ۱۱-۲۳ مدلی از مکانیسم تنظیم وزیکول‌های سیناپسی توسط یون‌های کلسیم و کالمودولین کیناز II. حلقه‌های سبز موجود در داخل شبکه اسکلتی، نمایشی از وزیکول‌های سیناپسی غیرفسفریله اتصال یافته هستند. حلقه‌های سبز با P اتصال یافته بعد از فسفریلاسیون سیناپسین، از این شبکه (مخزن اتصال یافته) آزاد شده‌اند. حال این وزیکول‌های سیناپسی فسفریله می‌توانند با غشاء پیش سیناپسی تعامل نموده و نوروترانسمیترهایی را به داخل شکاف سیناپسی آزاد کنند. گیرنده‌های موجود در غشاء پس سیناپسی (قرمز) به برخی از آن نوروترانسمیترها اتصال خواهند یافت. باز یافت وزیکول‌های سیناپسی و بسته‌بندی مجدد همراه با نورو-ترانسمیترها نیز به طریق شماتیک نشان داده شده است.

فسفریله می‌کنند. نتیجه آزادسازی وزیکول‌های سیناپسی از ماتریکس اسکلت سلولی و یا جلوگیری از اتصال وزیکول‌های فسفریله آزاد به این ماتریکس‌ها می‌باشد. لذا مخزن آزاد وزیکول‌های سیناپسی افزایش می‌یابد. کلسیم-کالمودولین (ص ۶۷۱) همچنین می‌تواند مستقیماً به سیناپسین اتصال یافته و به طریق تعاونی سبب مهار تعامل آن با اکتین و احتمالاً

سندروم میاستنی لامبرت-ایتون

ضد VGCC در سرم دارد. حداقل چهار زیر نوع VGCC، شامل N, L, T و P وجود دارند. زیر نوع P ممکن است مسئول شروع آزادسازی نوروترانسمیتر در محل اتصال عصب-عضله در پستانداران باشد. یک سم پتیدی که توسط حلزون مخروطی (Conus magnus) تولید می شود، به VGCC نوع P در عصاره مخچه اتصال می یابد. این پپتید کوچک که با 12SI نشاندار شده است، به VGCC موجود در عصاره مخچه متصل می شود. رسوب این کمپلکس نشاندار با رادیواکتیو توسط سرم بیماران، LEMS را در آنهایی مورد تأیید قرار می دهد که علائم بالینی و الکتروفیزیولوژی این شرایط را دارند. این آزمون نه تنها ممکن است برای جستجوی LEMS، بلکه همچنین برای فراهم سازی روشی جهت کسب اطلاعات بیشتر در خصوص خاصیت آنتی ژنی نواحی موجود بر روی VGCCs مفید باشد که بر علیه آنها آنتی بادی تولید شده است.

برای یافتن درمان های مؤثر، مبتلایان به LEMS در معرض کارآزمایی های بالینی متعددی قرار گرفته اند. ولی اطلاعات کافی برای تعیین کمیت اثر آنها وجود ندارد. تعویض پلاسما، استروئیدها و عوامل فرونشاندن ایمنی مورد بررسی قرار گرفته اند. درمانی وجود ندارد و کارآزمایی های بالینی برای یافتن درمان مؤثر ادامه دارند.

سندروم میاستنی لامبرت-ایتون (LEMS) (OMIM ۶۰۰۰۰۳) یک بیماری خودایمنی است که در آن بدن تولید آنتی بادی هایی بر علیه کانال های کلسیمی دریچه دار-ولتاژی (VGCC) می کند که بر روی انتهای عصب پیش سیناپسی وجود دارند. به دنبال دیپولاریزاسیون نورون های پیش سیناپسی، این کانال های کلسیمی باز شده و امکان جریان Ca^{2+} به داخل سلول را فراهم می سازند. بدین ترتیب غلظت Ca^{2+} افزایش یافته که حوادثی از چرخه سیناپس را آغاز می کند که منجر به آزادسازی نوروترانسمیترها به داخل اتصالات سیناپسی می شود. وقتی آنتی بادی های ضد VGCC با نورون ها در محل اتصالات عصب-عضله تعامل می کنند، Ca^{2+} نمی تواند وارد شود و میزان استیل کولین آزاد شده به داخل اتصال سیناپسی کاهش می یابد. از آنجایی که پتانسیل های عمل عضلات ممکن است القاء نشود، این اثر از میاستنی گراویس کلاسیک تقلید می کند.

LEMS همراه با حالات دیگری نظیر سرطان ریوی سلول-کوچک مشاهده شده است. برخی بیماران در تراسیون مخچه ای تحت حاد^۱ (SCD) را نشان می دهند. تعویض پلاسما (برداشت آنتی بادی ها) و درمان های فرونشاندن ایمنی برای LEMS مؤثر بوده اند، ولی درمان دیررس در SCD تأثیر کمتری دارد.

آزمون های تشخیصی برای LEMS بستگی به جستجوی آنتی بادی های

1. Subacute cerebellar degeneration

سایر پروتئین های اسکلت سلولی شود. از این رو، کلسیم-کالمودولین و فسفریلاسیون سیناپسین سبب تنظیم تعداد وزیکول های سیناپسی می شود که به حالت آزاد می باشند. خلاصه ای از برخی خصوصیات سایر پروتئین های وزیکولی سیناپسی به شرح زیر می باشد: سیناپتوفیزین یک پروتئین غشایی داخلی وزیکول های سیناپسی است که از نظر ساختمانی مشابه پروتئین های اتصال شکافدار می باشد. این پروتئین ممکن است در تولید کانالی از وزیکول سیناپسی در میان غشاء پیش سیناپسی نقش داشته باشد که اجازه عبور نوروترانسمیترها به داخل شکاف سیناپسی را فراهم می سازد.

سیناپتوگمین نیز یک پروتئین غشایی داخلی وزیکول های سیناپسی است که به یک طریق وابسته به Ca^{2+} با پروتئین های اختصاصی تعامل می کند که بر روی غشاء پیش سیناپسی متمرکز شده اند. این پروتئین احتمالاً در لنگراندازی وزیکول های سیناپسی به غشاء نقش دارد. سینتاکسین یک پروتئین داخلی غشاء پلاسمایی نورون های پس سیناپسی است که به سیناپتوگمین اتصال یافته و تعامل آن با کانال های Ca^{2+} موجود در محل آزادسازی

میاستنی گراویس: یک ناهنجاری عصبی - عضلانی

برخی آنتی ژن های محیطی از منابع دیگر نیز با آنتی بادی های ضد AChRs تعامل می کنند.

غده تیموس که در تولید آنتی بادی نقش دارد، در این بیماری درگیر می باشد. آنتی بادی هایی در غده تیموس مبتلایان به میاستنی گراویس یافت شده اند که با AChRs و با آنتی ژن های محیطی تعامل می کنند. ارتباط بین آنتی ژن های محیطی، آنتی بادی های تیموسی ضد AChRs و شروع میاستنی گراویس نامشخص می باشد.

مبتلایان به میاستنی گراویس ممکن است ترکیبی از چندین درمان را دریافت کنند. پیریدوستیگمین بروماید مورد استفاده قرار گرفته است که به عنوان یک مهارکننده برگشت پذیر استیل کولین استراز (AChE) از سد خونی - مغزی عبور نمی کند. مهار AChE در داخل سیناپس سبب افزایش نیمه - عمر برای هیدرولیز استیل کولین می شود. نتیجه افزایش غلظت استیل کولین می باشد که سبب تحریک بیشتر AChR و افزایش انتقال پیام می شود. درمان های دیگر شامل داروهای فروشناننده ایمنی، استروئیدها و برداشت غده تیموس به طریق جراحی برای کاهش تولید آنتی بادی ها می باشند. درمان های آینده ممکن است شامل استفاده از آنتی بادی های ضد - ایدیوتیپ بر علیه آنتی بادی های AChR و یا استفاده از پپتیدهای غیرآنتی ژنیک کوچک می باشند که با اپی توپ های AChR برای اتصال به آنتی بادی های AChR رقابت می کنند.

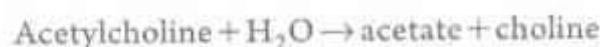
میاستنی گراویس (OMIM ۲۵۴۲۰۰) یک بیماری خودایمنی اکتسابی است که با ضعف عضلانی ناشی از کاهش انتقال پیام عصبی - عضلانی مشخص می شود. نوروترانسمیتر درگیر، استیل کولین است. سرم بیش از ۹۰٪ مبتلایان به میاستنی گراویس حاوی آنتی بادی هایی بر علیه گیرنده نیکوتینیک استیل کولین (AChR) موجود در غشاء پس سیناپسی اتصال عصب - عضله است. آنتی بادی های ضد AChR با آن تعامل نموده و سبب مهار توانایی آن در اتصال به استیل کولین و یا توانایی آن در ایجاد تغییرات کونفورماسیونی مورد نیاز برای اثر بر روی انتقال یون می شود. تعداد AChR های وظیفه دار موجود در مبتلایان به این بیماری کاهش می یابد. مدل های تجربی میاستنی گراویس با ایمنی زایی در حیوانات با AChR و یا با تزریق آنها همراه با آنتی بادی های ضد آن، تولید شده اند.

حوادث آغازکننده بیماری ناشناخته می باشند. برخی آنتی ژن های محیطی دارای اپی توپ های مشابه انواع موجود در AChR هستند. یک آنتی بادی IgM منوکلونال موش صحرایی که در برابر AChRs تولید شده است، با دو پروتئین بدست آمده از باکتری روده ای *E. coli* تعامل می کنند. هر دو اینها پروتئین های غشایی با ۳۸ و ۵۵ kDa هستند؛ پروتئین کوچک تر در غشاء خارجی قرار دارد. این موضوع مطرح نمی کند که بیماری احتمالاً در اثر تماس با پروتئین های *E. coli* آغاز می شود. سرم افراد طبیعی و بیماران مبتلا به میاستنی گراویس حاوی آنتی بادی هایی بر علیه پروتئین های *E. coli* هستند.

1. Proteins obtained

کولین اساساً از رژیم غذایی مشتق می شود؛ هرچند، مقداری از آن حاصل بازجذب از اتصال سیناپسی یا سایر منابع متابولیکی است (ص ۱۰۴۳). منبع اصلی استیل - کوآ دکر یوکسیلاسیون پیرووات توسط پیرووات دهیدروژناز در میتوکندری ها می باشد. در نورو ن های پیش سیناپسی از مکانیسم عبور استیل - کوآ از عرض غشاء داخلی میتوکندری به صورت سیترات (شکل ۱۱-۱۷ را ببینید) استفاده می شود.

استیل کولین بعد از آزادسازی با گیرنده نیکوتینیک - استیل کولین موجود در غشاء پس - سیناپسی واکنش می کند (ارتباط بالینی ۳-۲۳). فعالیت استیل کولین توسط استیل کولین استراز خاتمه می یابد که آن را به استات و کولین هیدرولیز می کند (یک نگاه دقیق تر ۱-۲۳).

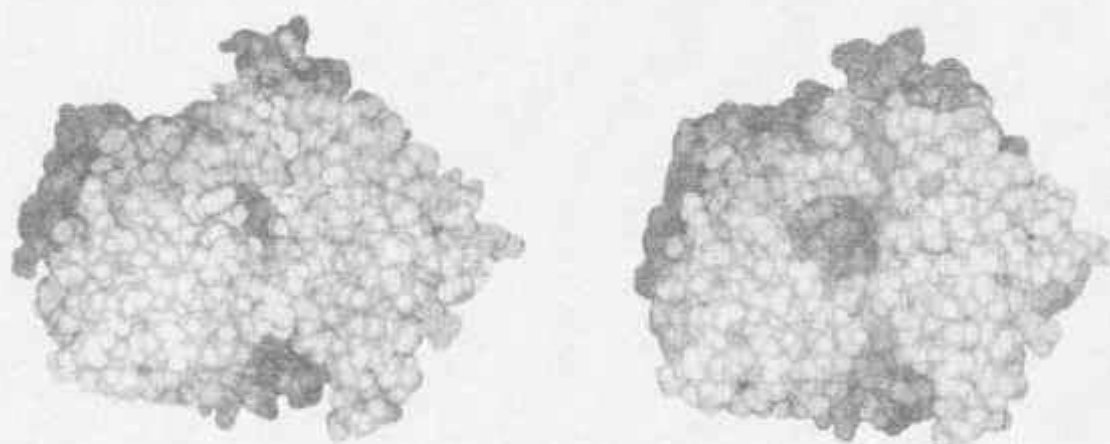


استات احتمالاً توسط بافت های دیگر برداشت و متابولیزه می گردد.

ساختمان استیل‌کولین استراز

گلوتامات جایگزین اسپارتات می‌شود. سرینی که طی کاتالیز ترکیب واسطه کوآلان تولید می‌کنند، در انتهای یک کانال آگیریز قابل مشاهده است. گلوتامات، یکی از ریشه‌های دیگر تریاد کاتالیتیک، نیز در داخل کانال آن ساختمان قابل مشاهده می‌باشد.

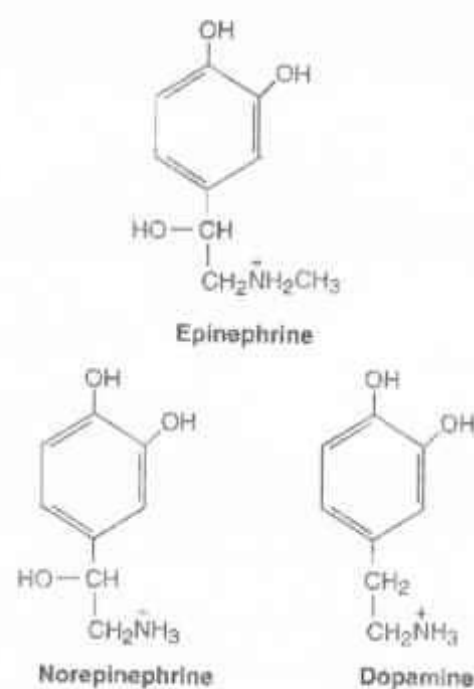
در شکل زیر یک ساختمان کریستالوگرافی اشعه-X از استیل‌کولین استراز نشان داده شده است. مکانیسم عمل این آنزیم همانند سرین پروتئازها است (ص. ۴۶۵). این آنزیم یک تریاد کاتالیتیک دارد، ولی اسیدهای آمینه موجود در این تریاد، از انتهای آمینو به انتهای کربوکسیل، نسبت به سرین پروتئازهایی نظیر تریپسین و کیموتریپسین، نسبت عکس دارند؛ به علاوه،



نمای فضا-پرکن فضایی استیل‌کولین استراز با نگاه به‌داخل جایگاه فعال. ریشه‌های آروماتیک به رنگ سبز، Ser²⁰⁰ به رنگ قرمز، Glu¹⁹⁹ به رنگ سیان، و سایر ریشه‌ها به رنگ خاکستری هستند.

کاتکول‌آمین‌ها

نوروترانسمیترهای کاتکول‌آمین شامل دوپامین (۳،۴-دی‌هیدروکسی‌فیل اتانل آمین)، نوراپی-نفرین و اپی‌نفرین می‌باشند (شکل ۱۳-۲۳ و ص ۱۰۴۶). فعالیت این نوروترانسمیترها با برداشت مجدد به داخل نورون پیش‌سیناپسی توسط پروتئین‌های انتقالی اختصاصی خاتمه می‌یابد (یک نگاه دقیق‌تر ۲-۲۳). برای مثال، کوکائین به‌طور اختصاصی به گیرنده دوپامین اتصال یافته و مانع برداشت مجدد دوپامین می‌شود، در حضور کوکائین، دوپامین در شکاف سیناپسی برای مدت طولانی باقی مانده و منحصرأ گیرنده‌های خود بر روی نورون پس‌سیناپسی را تحریک می‌کند. بعد از برداشت مجدد، نوروترانسمیترهای کاتکول‌آمین می‌توانند دوباره در داخل وزیکول‌های سیناپسی بسته‌بندی و یا توسط دو آنزیم متابولیزه گردند: یکی کاتکول-O-متیل ترانسفراز که انتقال یک گروه متیل از S-آدنوزیل متیونین به یکی از گروه‌های OH فنلی را کاتالیز می‌کند و دیگری منوآمین اکسیداز (شکل ۱۴-۲۳) که دامیناسیون اکسیداتیو این آمین‌ها را به آلدئیدها و یون آمونیوم کاتالیز می‌کند. این ترکیبات در صورتی که توسط کاتکول-O-متیل ترانسفراز تغییر داده شده باشند و یا نشده باشند، سوسترایی برای منوآمین اکسیداز هستند. اسید هُمووانیلیک محصول انتهایی متابولیسم



شکل ۱۳-۲۳ نوروترانسمیترهای کاتکول‌آمین.

ساختمان LeuT-Desimpramine: نشانه‌ای از مکانیسم برداشت مجدد نورونی دوپامین، اپی نفرین و سروتونین

همولوژی با انتقال دهنده لوسینی باکتریایی (LeuT) دارند که ساختمان آن با وضوح ۲٫۹ Å در کمپلکسی با دزیمپرامین، یک مهارکننده سه حلقه‌ای عملکرد LeuT، تعیین شده است. دزیمپرامین به جایگاهی متفاوت از جایگاه مربوط به لوسین اتصال می‌یابد و اتصال آن به انتهای داخلی حفره خارج سلولی انتقال دهنده مانع تغییرات کونفورماسیونی می‌شود که در پیچه را برای انتقال لوسین باز می‌کند. این موضوع سبب این فرض شده است که مهارکننده‌های SERT، NET و DAT ممکن است به طریق مشابهی عمل کنند. اطلاعات ساختمانی و اطلاعات دیگر در مقاله ذکر شده وجود دارد.

نوروترانسمیترهای سروتونین و کاتکول آمین در میان انواعی هستند که فعالیت آنها در محل سیناپس با برداشت به داخل نورون پیش سیناپسی خاتمه می‌یابد و این برداشت مجدد از طریق انتقال دهنده‌هایی انجام می‌شود که برای هر کدام از این نوروترانسمیترها اختصاصی است. عوامل فارماکولوژیکی و برخی داروها دارای مصرف نابه‌جا، عموماً با مسدودسازی برداشت مجدد نوروترانسمیترها، بر روی فعالیت آنها تأثیر می‌گذارند. به دلیل کمبود اطلاعات مکانیسمی در سطح ملکولی، مشخصات مربوط به نحوه عملکرد این عوامل به خوبی مشخص نیست.

انتقال دهنده‌های مربوط به سروتونین (SERT)، نوراپی نفرین (NET)، و دوپامین (DAT)، اعضای یک خانواده پروتئین‌ها هستند که شدت بالای

دوپامین است و اسید ۳-متوکسی-۴-هیدروکسی مندلیک محصول انتهایی متابولیسم اپی نفرین و نور اپی نفرین می‌باشد.

www.Lehninger.ir

۵- هیدروکسی تریپتامین

سروتونین از تریپتوفان مشتق می‌شود (ص ۵۳۱). همانند دوپامین، فعالیت این نوروترانسمیتر با برداشت مجدد توسط یک انتقال دهنده اختصاصی خاتمه می‌یابد. برخی انواع افسردگی‌ها همراه با مقادیر پایین سروتونین مغز می‌باشند. عوامل ضد افسردگی نظیر پاکسیل (پاروکستین-هیدروکلراید)^۱، پروزاک (فلوکستین هیدروکلراید)^۲ و زولوфт (سرتالین هیدروکلراید)^۳ به طور اختصاصی مانع برداشت مجدد سروتونین می‌شوند. سروتونین در داخل نورون پیش سیناپسی ممکن است دوباره در داخل وزیکول‌های سیناپسی بسته‌بندی شده و یا توسط منوآمین اکسیداز به طریق اکسیداتیو به آلدئید مربوطه دآمین شده (شکل ۱۵-۲۳). در ادامه این آلدئید توسط یک آلدئید دهیدروژناز به ۵-هیدروکسی اندول-۳-استات اکسیده می‌گردد.

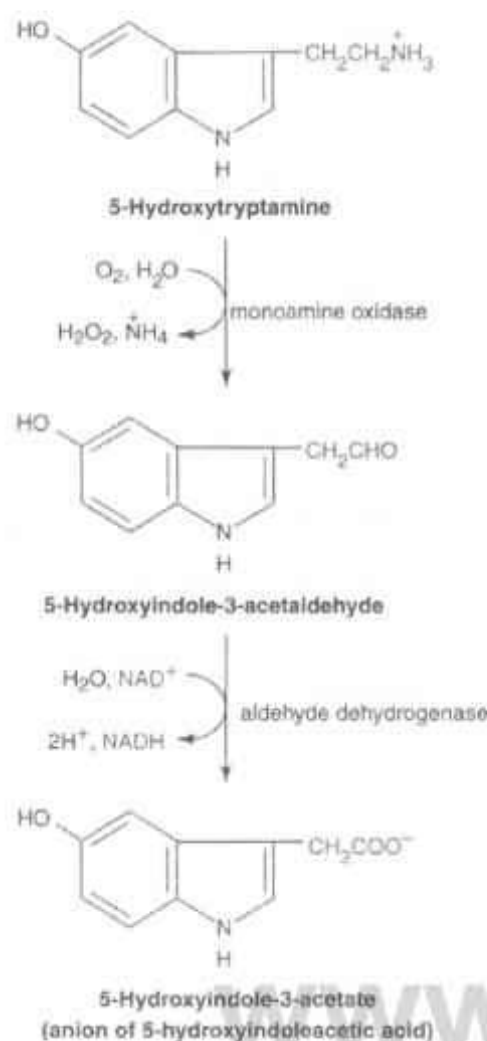
۶- آمینو بوتیرات (GABA)

۶-آمینو بوتیرات یک نوروترانسمیتر مهارکننده است که از طریق واکنش‌هایی سنتز و تجزیه می‌شود که معمولاً تحت عنوان شنت GABA مورد اشاره قرار می‌گیرند. در بافت مغز، GABA و گلوتامات، یک نوروترانسمیتر تحرکی، ممکن است راه‌های متابولیکی مشترکی داشته باشند (شکل ۱۶-۲۳). بعد از برداشت توسط آستروسیت‌ها، این دو نوروترانسمیتر

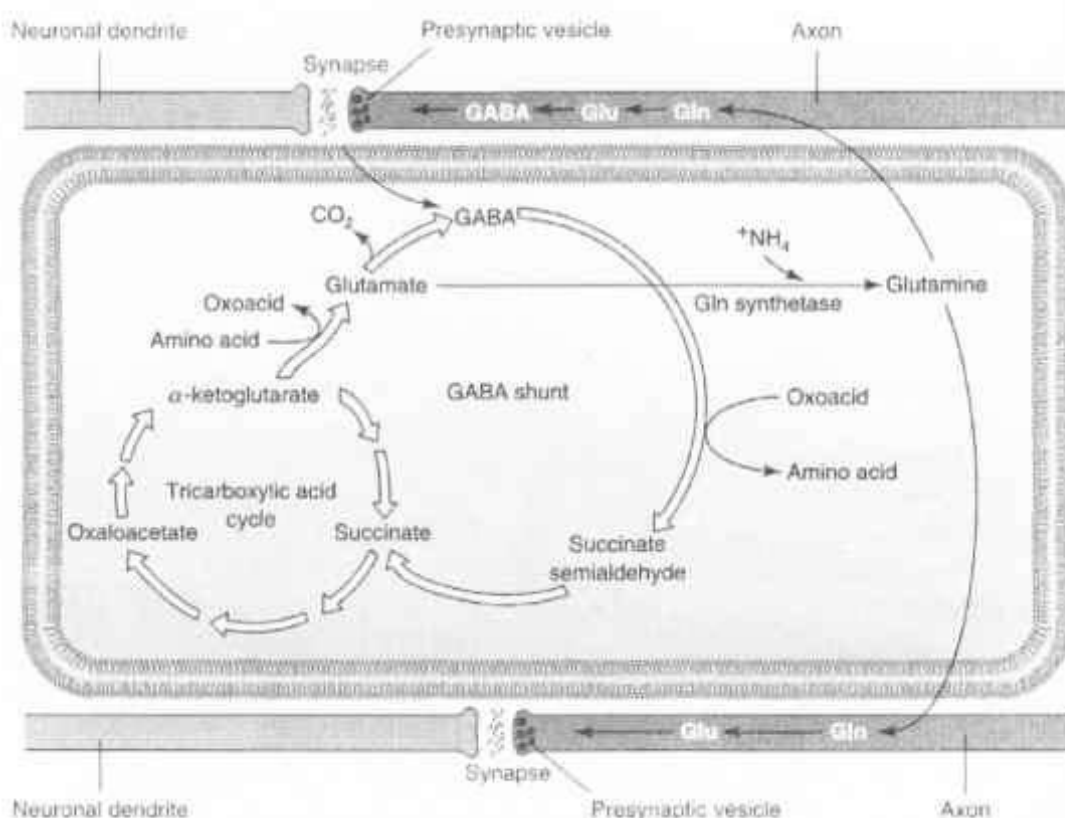
1. Paxil (paroxetine hydrochloride)

2. Prozac (fluoxetine hydrochloride)

3. Zoloft (sertraline hydrochloride)



شکل ۲۳-۱۵ تخریب ۵-هیدروکسی تریپتامین (سروتونین).



شکل ۲۳-۱۶ نقش آستروسیت‌ها در متابولیسم GABA و گلوتامات.

نوروپپتیدها از پیش‌سازهای پروتئینی تولید می‌شوند

نوروترانسمیترهای پپتیدی به صورت پیش‌سازهای بزرگتر ستر می‌شوند. پروتئولیز پروتئین‌های بزرگتر سبب آزادسازی ملکول‌های نوروپپتیدی می‌شود. ستر پروتئین‌های بزرگتر در جسم سلولی و نه آکسون رخ می‌دهد. نوروپپتیدها در طول آکسون و به سمت ناحیه پیش‌سیناپسی با یکی از دو مکانیسم انتقال آکسونی سریع با سرعت حدود 400 mm روز یا انتقال آکسونی آهسته با سرعت $1-5 \text{ mm}$ در روز، حرکت می‌کنند. از آنجایی که طول آکسون‌ها ممکن است از 1 mm تا 1 m متفاوت باشد، از نظر تئوری زمان انتقال می‌تواند از 150 ms تا 200 روز متفاوت باشد. بعید به نظر می‌رسد که زمان انتقال اخیر در شرایط فیزیولوژیکی طبیعی رخ دهد و احتمالاً حد بالای انتقال ساعت، به جای روز، می‌باشد. شواهد تجربی وجود دارند که نشان می‌دهند زمان انتقال سریع‌تر غالب است. کینزین‌ها و میوزین‌ها، پروتئین‌های موتور ملکولی (ص ۱۳۰۱)، این فرایند را تسهیل می‌کنند.

نوروپپتیدها پاسخ‌های حسی و هیجانی نظیر انواع مرتبط با گرسنگی، تشنگی، جنسی، لذت، درد، و غیره را وساطت می‌کنند. آنکفالین‌ها، آندورفین‌ها و ماده P در این گروه قرار دارند. ماده P یک نوروترانسمیتر تحرکی است که در احساس درد نقش دارد. این ترکیب جزء کلاسی از نوروپپتیدها تحت عنوان نوروکینین‌ها می‌باشد. گیرنده ماده P، به نام NK-1 (نوروکینین-۱)، یک پروتئین G متشکل از هفت مارپیچ ترانس‌میران می‌باشد. آندورفین‌ها و آنکفالین‌ها نیز در حذف احساس درد نقش دارند. جدول ۲۳-۳ برخی پپتیدهای موجود

جدول ۳-۲۳ • پپتیدهای موجود در بافت مغز*

پپتید	ساختار
β -Endorphin	YGGEMTSEKSTPLVT LFKNALIKNAYKKGE
Met-enkephalin	YGGEM
Leu-enkephalin	YGGEL
Somatostatin	AGCKNFFW CSTFTK
Luteinizing hormone-releasing hormone	p-EHWSYGLRPGNH ₂
Thyrotropin-releasing hormone	p-EHP-NH ₂
Substance P	RPKPEEFFGLM-NH ₂
Neurotensin	p-ELYENKPRRPYL
Angiotensin I	DRVYIHPFHL
Angiotensin II	DRVYIHPF
Vasoactive intestinal peptide	HSDAVFTDNYTRLR- KEMAVKKYLNLSILN-NH ₂

* پپتیدهایی که قبل از ساختمان آنها «p» آورده شده است، در انتهای آمینو پیروگلوتامات دارند. در NH₂ در انتهای کربوکسیل نشانه یک آمید است.

در بافت مغز را نشان می‌دهد. توجه داشته باشید که مت-انکفالین از ناحیه انتهایی β -اندورفین مشتق می‌شود؛ اسیدهای آمینه انتهایی آمینو و یا هر دو انتهای آمینو و کربوکسیل بسیاری از ترانسسمیترهای نوروپپتیدی تغییر یافته هستند.

۲-۲۳ • چشم: متابولیسم و بینایی

چشم، پنجره ما به دنیای خارجی، به ما این امکان را می‌دهد تا زیبایی‌های جهان را ببینیم. واضح‌ترین تصویر زمانی از میان یک پنجره یا عدسی دوربینی مشاهده می‌گردد که هیچ مانعی در این مسیر وجود نداشته باشد. پیدایش چشم همانند پیدایش یک عدسی شیشی است. چشم حاوی بافت‌های زنده‌ای است که نیاز به تغذیه مداوم از طریق بکارگیری مسیرهای متابولیکی متداولی دارد که برای نیازهای بی‌همتای آن مناسب است. ساختمان‌های رنگدانه‌دار نظیر سیتوکروم‌ها و میتوکندری‌ها یا در برخی ساختمان‌ها وجود ندارند و یا اینکه طوری آرایش یافته و توزیع شده‌اند که تداخلی با فرایند بینایی ندارند. به علاوه، مغز یک سیستم صافی فوق‌العاده مؤثر را طراحی کرده است که تمامی اجزاء موجود در چشم نامرئی می‌کند که در غیر این صورت می‌توانستند منجر به اختلال در بینایی شوند. طرح شماتیک برش عرضی چشم در شکل ۱۷-۲۳ نشان داده شده است.

نور وارد چشم می‌شود؛ از میان قرنیه^۱، اتاقک قدامی^۲، حاوی مایع زلالیه^۳، عدسی‌ها و جسم زجاجیه^۴ حاوی مایع زجاجیه^۵ عبور کرده و نهایتاً بر روی شبکیه^۶ متمرکز می‌شود که

1. Cornea

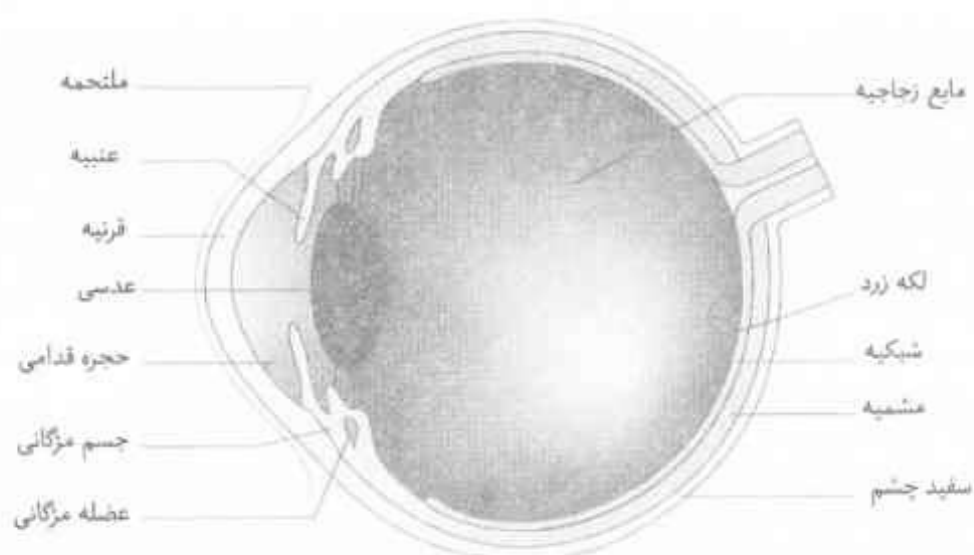
2. Anterior chamber

3. Aqueous humor

4. Vitreous body

5. Vitreous humor

6. Retina



شکل ۱۷-۲۳ نمایش شماتیک یک برش از چشم چپ.

خود حاوی دستگاه حس بینایی است. اشک قسمت خارجی قرنیه را شسته، در حالی که قسمت داخلی توسط مایع زلالیه شستشو می شود که یک مایع ایزوسموتیک حاوی املاح، آلبومین، گلبولین، گلوکز و اجزاء دیگری است. مایع زلالیه مواد غذایی را برای قرنیه و عدسی فراهم نموده و محصولات انتهایی متابولیسم آنها را برداشت می کند. مایع زجاجیه یک توده ژلاتینی است که به حفظ شکل چشم کمک می کند، در حالی که به آن این امکان را می دهد تا قدری انحناءپذیر^۱ باقی بماند.

www.Lehninger.ir

قرنیه ATP را با متابولیسم هوازی به دست می آورد

چشم امتدادی از سیستم عصبی است و همانند بافت های دیگر سیستم عصبی مرکزی، سوخت متابولیکی اصلی آن گلوکز می باشد. قرنیه یک بافت همگن نیست. اجزاء قرنیه عبارتند از: (۱) اپی تلیوم قرنیه ای قدامی، (۲) غشاء بومن^۲، (۳) استروما (ماده پروپیا^۳) که متشکل از کلاژن نوع ۱ بوده و حدود ۹۰٪ ضخامت قرنیه را شامل می شود، (۴) غشاء دسمه^۴، و (۵) آندوتلیوم (اپی تلیوم قرنیه ای خلفی). قرنیه بافت شفاف است که همانند عدسی، نور را منکسر می کند. شفافیت قرنیه تا حدودی به دلیل آرایش ملکول های کلاژن استروما می باشد. قرنیه نسبت به آب و اکسیژن نفوذپذیر است. محتوای آب استرومای قرنیه می بایست برای شفافیت آن کنترل شود و این عمل توسط یک پمپ آب وابسته به ATP صورت می پذیرد. دلیل دیگر این شفافیت، عدم وجود عروق خونی در لایه اپی تلیال است. میزان زیادی پروتئین VEGFR-3^۵ (گیرنده فاکتور رشد آندوتلیالی عروقی^۳) بر روی لایه اپی تلیالی قدامی وجود دارد. VEGFR-3 از طریق اتصال به یا خشی سازی فاکتورهای رشدی که برای تحریک رشد عروق خونی تولید شده اند، مانع رشد عروق خونی می شوند. قرنیه ATP خود را از متابولیسم هوازی گلوکز، شامل گلیکولیز و چرخه TCA، به دست می آورد. به دلیل استفاده مؤثر از پیرووات به طریق متابولیسم اکسیداتیو، لاکتات به میزان

1. Pliable
4. Descemet's membrane

2. Bowman's membrane
5. Vascular endothelial growth factor receptor-3

3. Substantia propia

قابل توجهی تجمع نمی‌یابد. حدود ۳۰٪ گلوکز به طریق گلیکولیز و حدود ۶۵٪ در مسیر هگزوز منوفسفات متابولیزه می‌گردد. براساس وزن نسبی، قرنیه بیشترین فعالیت مسیر هگزوز منوفسفات را در نسبت به هر بافت دیگر پستانداران دارد. این بافت همچنین فعالیت بالای گلوکاتایون ردوکتاز را دارد که نیازمند NADPH به عنوان یک محصول مسیر هگزوز منوفسفات می‌باشد. اپی تلیوم قرنیه نسبت به اکسیژن اتمسفر نفوذپذیر است. واکنش‌های اکسیژن می‌تواند منجر به تولید گونه‌های اکسیژن فعال شود که برای بافت‌ها، در برخی موارد به دلیل اکسید-اسیون گروه‌های سولفیدریل پروتئین به دی‌سولفیدها و پراکسیداسیون لیپیدی، بیشتر لیپیدهای سلولی زنجیر - متوسط با شش کربن یا بیشتر (ص ۷۹۱)، مضر هستند. از گلوکاتایون احیاء - شده (GSH) برای احیاء پیوندهای دی‌سولفیدی و برگرداندن پراکسیدهای لیپیدی به وضعیت بومی ابتدایی آنها استفاده می‌شود؛ طی این واکنش هاخود GSH به گلوکاتایون اکسیده (GSSG) استفاده می‌شود. GSSG همچنین ممکن است مستقیماً توسط گونه‌های اکسیژن فعال تولید شوند. گلوکاتایون ردوکتاز از NADPH برای احیاء GSSG به 2GSH استفاده می‌کند.



مسیر پنتوز فسفات و گلوکاتایون ردوکتاز از طریق خنثی سازی مؤثر گونه‌های اکسیژن فعال، به حفاظت قرنیه کمک می‌کنند.

برخی لیپیدهایی که در معرض پراکسیداسیون قرار دارند، ممکن است به طور خود به خودی تولید آلدئیدهای فعالی کنند که با سایر اجزاء بافتی واکنش نموده و منجر به شرایط پاتولوژیکی مختلفی شوند. قرنیه همچنین ایزوفرمی از آلدئید دهیدروژناز (ALDH3A1) دارد که عضوی از یک فوق خانواده آنزیم‌هایی است و از NAD^+ یا NADP^+ برای غیرفعال سازی این آلدئیدهای فعال از طریق اکسیداسیون آنها به اسیدهای مربوطه استفاده می‌کند.

عدسی بیشتر شامل آب و پروتئین است

عدسی از یک طرف توسط مایع زلالیه شستشو می‌شود و از سمت دیگر مورد حمایت مایع زجاجیه قرار دارد. عدسی فاقد منبع خونی است، ولی از نظر متابولیسمی فعال می‌باشد. عدسی مواد غذایی را از مایع زلالیه به دست آورده و مواد بیهوده را به داخل آن دفع می‌کند. عدسی بیشتر شامل آب و پروتئین است. اکثر پروتئین‌های عدسی مهره‌داران کریستالین‌های α ، β و γ تشکیل می‌دهند (جدول ۴-۲۳). همچنین آلبومینوئیدها، آنزیم‌ها و پروتئین‌های غشایی وجود دارند که در لایه اپی تلیالی اطراف لبه عدسی سنتز می‌شوند. حیوانات دیگر کریستالین‌های متفاوتی دارند که برخی از آنها آنزیم‌هایی هستند که احتمالاً همانند انواع موجود در سایر بافت‌ها عمل می‌کنند. مهمترین نیاز فیزیکی این پروتئین‌ها این است که یک وضعیت کریستالی شفاف را حفظ می‌کنند. اینها حساس به تغییرات اکسیداسیون-احیاء، اسمولاریتی، افزایش بیش از حد غلظت متابولیت‌ها و تشعشع UV هستند. سلامت ساختمانی

جدول ۴-۲۳ • کریستالین‌های عدسی چشم و ارتباط آنها با سایر پروتئین‌ها

کریستالین	انتشار	[مرتبط] یا یکسان
α	تمامی مهره‌داران	پروتئین‌های شوک حرارتی (αB) [Schistosoma mansoni Antigen]
β	تمامی مهره‌داران	[Mycococcus xanthus Protein S]
γ	(γ رویانی نادر پرندگان)	[physarum polycephatum spherulin 3a]
کریستالین‌های آنزیمی		
اختصاصی - تاکسون		
δ	اکثر پرندگان، خزندگان	آرژینینوسوکسینات لیاز ($\delta 2$)
ϵ	کروکودیل‌ها، برخی پرندگان	لاکتات دهیدروژناز B
ζ	خوکچه هندی، شترکوهان‌دار، شتر بدون کوهان	NADPH: کینون اکسید.وردوکتاز
η	قبل ستیزه‌جو	آلدئید دهیدروژناز I

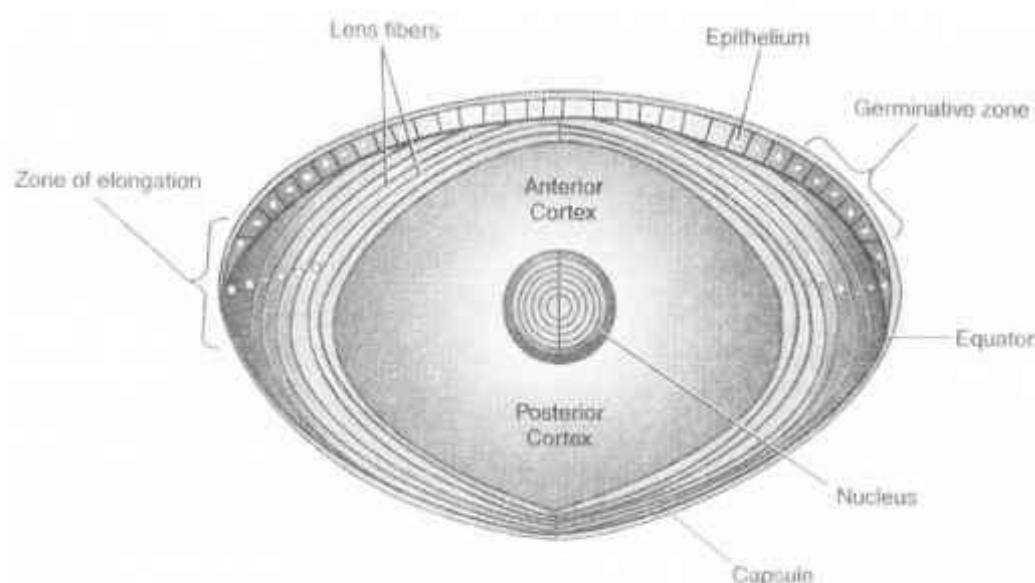
عدسی حفظ می‌شود: از نظر تعادل اسموتیک توسط ATPase تعویض کننده Na^+/K^+ (ص ۶۶۸)؛ از نظر تعادل وضعیت ردوکس توسط گلوکاتایون ردوکتاز و از نظر رشد و حفظ سنتز پروتئین و سایر فرایندهای متابولیکی که بیشتر در سلول‌های موجود در محیط عدسی رخ می‌دهند.

نقش اولیه اکثر پروتئین‌های عدسی در عمل به عنوان کریستالین‌ها است، ولی بسیاری از آنها در بافت‌های دیگر بیان شده و نقش‌های دیگری نظیر فعالیت‌های آنزیمی و یا سایر فعالیت‌ها را برعهده دارند. کریستالین‌های α و β از انواع پروتئین‌های شوک حرارتی کوچک^۱ (sHSP) یا چاپرون‌هایی هستند که کمک می‌کنند تا پروتئین‌های عدسی به حالت بومی تجمع نیافته خود حفظ شوند. بیشترین بیان این پروتئین‌ها در عدسی چشم صورت می‌گیرد، ولی در بافت‌های دیگری نظیر عضله اسکلتی و قلب نیز بیان می‌شوند که در این محل‌ها در همایش فیلمانی نقش دارند. لذا جهش در کریستالین‌ها نه تنها افراد را در معرض تولید کاتاراکت بلکه همچنین ضعف عضلانی احتمالی و نارسایی قلبی قرار می‌دهد. انرژی این فرایندها از متابولیسم گلوکز حاصل می‌شود. حدود ۸۵٪ گلوکز مورد استفاده توسط بافت عدسی، به طریق گلیکولیز و حدود ۳٪ آن از طریق چرخه TCA، احتمالاً توسط سلول‌هایی که در محیط قرار دارند، متابولیزه می‌گردد. بیشتر قسمت باقیمانده گلوکز از طریق مسیر پنتوز فسفات متابولیزه می‌شود.

ناحیه مرکزی عدسی، هسته یا مرکز^۲، متشکل از سلول‌هایی است که در زمان تولد وجود داشتند. عدسی از محیط رشد می‌کند (شکل ۱۸-۲۳) و در انسان با افزایش سن، از نظر وزن و ضخامت افزایش و از نظر خاصیت ارتجاعی کاهش می‌یابد. نتیجه ازدست رفتن دید

1. Small heat shock proteins

2. Nucleus or core



شکل ۱۸-۲۳ نمایش شماتیک یک برش از عدسی پستانداران.

نزدیک می باشد (جدول ۵-۲۳)، حالت طبیعی که به آن دوربینی^۱ گفته می شود. به طور متوسط، از زمان تولد تا حدود ۸۰ سالگی، اندازه عدسی ممکن است سه برابر و ضخامت آن حدود ۱۲ برابر شود.

آب مروارید^۲ که تنها بیماری شناخته شده عدسی است، ماتی عدسی می باشد که ممکن است در شرایط بسیار متفاوتی به وجود آید. معمول ترین انواع آب مروارید عبارتند از: (۱) آب مروارید پیری^۳ که در آن تغییر در آرایش معماری کریستالین های عدسی و سایر پروتئین های عدسی مرتبط با سن بوده و ناشی از تغییراتی نظیر تجزیه ملکول های پروتئینی با شروع از انتهای کربوکسیل، دامیداسیون، و راسمیزاسیون ریشه های آسپارتیل می باشد، و (۲) آب مروارید دیابتی که نتیجه از دست رفتن کنترل اسمولاریتی عدسی به دلیل افزایش فعالیت آلدوز ردوکتاز و پلی آل (آلدوز) دهیدروژناز مسیر متابولیکی پلی آل می باشد. وقتی غلظت گلوکز موجود در عدسی بالا است، آلدوز ردوکتاز مقداری از آن را به سوربیتول تبدیل می کند (شکل ۱۹-۲۳) که ممکن است توسط پلی آل دهیدروژناز به فروکتوز تبدیل شود. در عدسی انسان، به خصوص نسبت فعالیت این دو آنزیم به سمت تجمع سوربیتول می باشد؛ زیرا سوربیتول توسط مسیرهای دیگر مصرف نمی شود و با سرعت نسبتاً پایینی به خارج عدسی انتشار می یابد. تجمع سوربیتول سبب افزایش اسمولاریتی عدسی می شود که بر روی سازماندهی ساختمانی کریستالین ها تأثیر گذاشته و سرعت تجمع و دناتوراسیون پروتئینی را افزایش می دهد. در ناحیه ای که در آن چنین اتفاقی رخ می دهد، خصوصیات تفرق نور افزایش می یابد که مشخصه آب مروارید می باشد. به طور طبیعی، تولید سوربیتول مشکلی نیست، زیرا K_m آلدوز ردوکتاز برای گلوکز حدود 200 mM می باشد و سوربیتول بسیار کمی تولید می شود. در دیابت که در آن غلظت گلوکز موجود در گردش خون بالا است، فعالیت این آنزیم می تواند قابل توجه باشد. سالانه میلیون ها نفر در سرتاسر جهان به آب مروارید مبتلا می شوند و به خصوص در مورد نوع پیری، درمان یا معیار پیشگیرانه شناخته شده ای

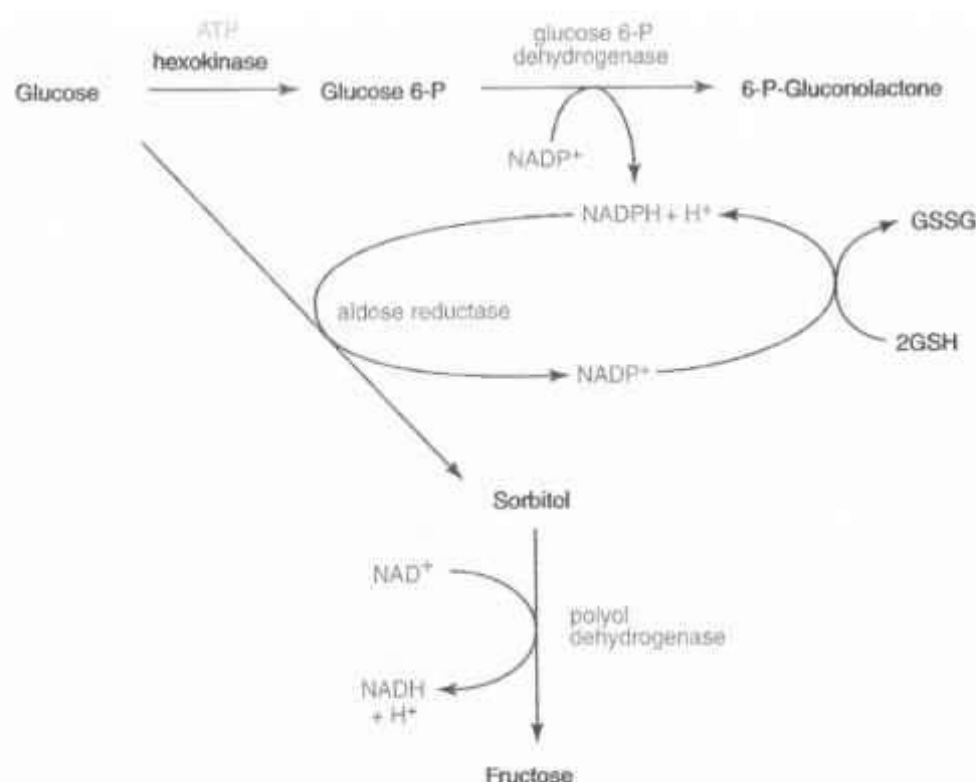
جدول ۵-۲۳ • تغییر در مسافت کانونی با افزایش سن

سن (سال)	قطر کانونی (اینچ)
۱۰	۲٫۸
۲۰	۴٫۴
۳۵	۹٫۸
۴۵	۲۶٫۲
۷۰	۲۴۰٫۰

1. Presbyopia

2. Cataract

3. Senile cataracts



شکل ۱۹-۲۳ ارتباطات متقابل متابولیسم عدسی.

وجود ندارد. معمول ترین درمان، جایگزینی عدسی است که یک عمل جراحی معمول در بسیاری از کشورها می باشد. یکی از عوارض جانبی آب مروارید و درمان جراحی آن می تواند آب سیاه^۱ باشد که نادر است؛ علت سوم آب مروارید، به خصوص در بین افراد کم سن، جهش ارثی در کریستالین هایی است که با عمل آنها تداخل نموده و احتمال تولید پروتئین های بدتاشده و تولید آب مروارید وجود دارد.

شبکیه ATP را به طریق گلیکولیز بی هوازی تولید می کند

همانند عدسی، شبکیه وابستگی شدیدی به گلیکولیز بی هوازی جهت تولید ATP دارد. برخلاف عدسی، شبکیه یک بافت عروقی است. در مرکز شبکیه ماکولا و در وسط ماکولا لکه زرد^۲ قرار دارد که یک ناحیه مقعر حاوی تنها سلول های مخروطی است. این ناحیه ای است که بیشترین دقت بینایی را دارد (ارتباط بالینی ۴-۲۳). میتوکندری ها در سلول های استوانه ای و سلول های مخروطی شبکیه وجود دارند، ولی در قطعات خارجی وجود ندارند که محل قرارگیری رنگدانه های بینایی هستند.

تبدیل پیام بینایی مستلزم حوادث فتوشیمیایی، بیوشیمیایی و الکتریکی است

شکل ۲۰a-۲۳ یک میکروگراف الکترونی و طرحی از غشاء شبکیه را نشان می دهد. نور وارد چشم شده و وقتی به غشاء شبکیه می رسد، از فیبرهای عصب بینایی، نورون های گانگلیونی، نورون های دو قطبی و هسته های مربوط به سلول های استوانه ای و مخروطی عبور کرده تا



دژنراسیون مدولا و ازدست رفتن بینایی

بسیاری از بیماری‌ها بر روی بینایی چشم تأثیر می‌گذارند، ولی هیچ کدام منشاء بیوشیمیایی مستقیم واضحی ندارند. جدی‌ترین بیماری‌های چشمی آنهایی هستند که منجر به کوری می‌شوند. آب سیاه شایع‌ترین مورد است و اغلب همراه با دیابت قندی می‌باشد که شناخت نسبتاً خوبی از بیوشیمی آن وجود دارد. آب سیاه قابل درمان است و لزومی ندارد که نتیجه آن کوری باشد.

دژنراسیون ماکولا منجر به کوری می‌شود و درمانی ندارد. ماکولا یک ناحیه حلقوی از شبکیه است که وسط آن مرکز لکه زرد قرار دارد؛ این ناحیه حاوی بیشترین تعداد سلول مخروطی است و بیشترین دقت بینایی را دارد. دژنراسیون وابسته به سن ماکولا^۱ (AMD) ممکن است از علل ایجاد کوری در افراد بالای ۵۰ سال باشد و به دو صورت خشک و مرطوب دیده می‌شود. شکل خشک به تدریج با گذشت زمان به وجود می‌آید، در حالی که شکل مرطوب آن سریعاً به وجود آمده و می‌تواند ظرف چند روز منجر به کوری شود. این حالت زمانی رخ می‌دهد که عروق خونی به زیر ماکولا تهاجم نموده و یا پاره شده و سبب از دست رفتن سریع بینایی گردد. در حال حاضر درمان تحت بررسی دژنراسیون غیرعروقی وابسته به سن ماکولا، رانی بی‌زوماب^۲ داخل زجاجیه می‌باشد. رانی بی‌زوماب یک قطعه آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی شده است که VEGF (فاکتور رشد آندوتلیال عروقی^۳) را مهار می‌کند (ص ۱۲۰۷). در سال ۲۰۰۶، یک کارآزمایی سه فاز نشان داد که این درمان تا حدودی مؤثر است. درمان دیگر مستلزم استفاده از siRNA در مهار بیان ژن VEGF می‌باشد. VEGF سبب تسریع در رشد و زیکول خونی اضافی در پشت شبکیه می‌شود. این وریکول‌های

عروق خونی دچار نشت شده و سبب کوری می‌شوند. درمان siRNA کاملاً در بهبودی AMD مؤثر بوده است. این اولین درمان siRNA می‌باشد که به بیماران در کارآزمایی‌های بالینی داده شده است. لذا پیشرفت‌های انجام شده در تحقیقات علوم پایه و پزشکی در جهت آشکارسازی راه‌های بهتر درمان و احتمالاً پیشگیری از شروع AMD ادامه دارند.

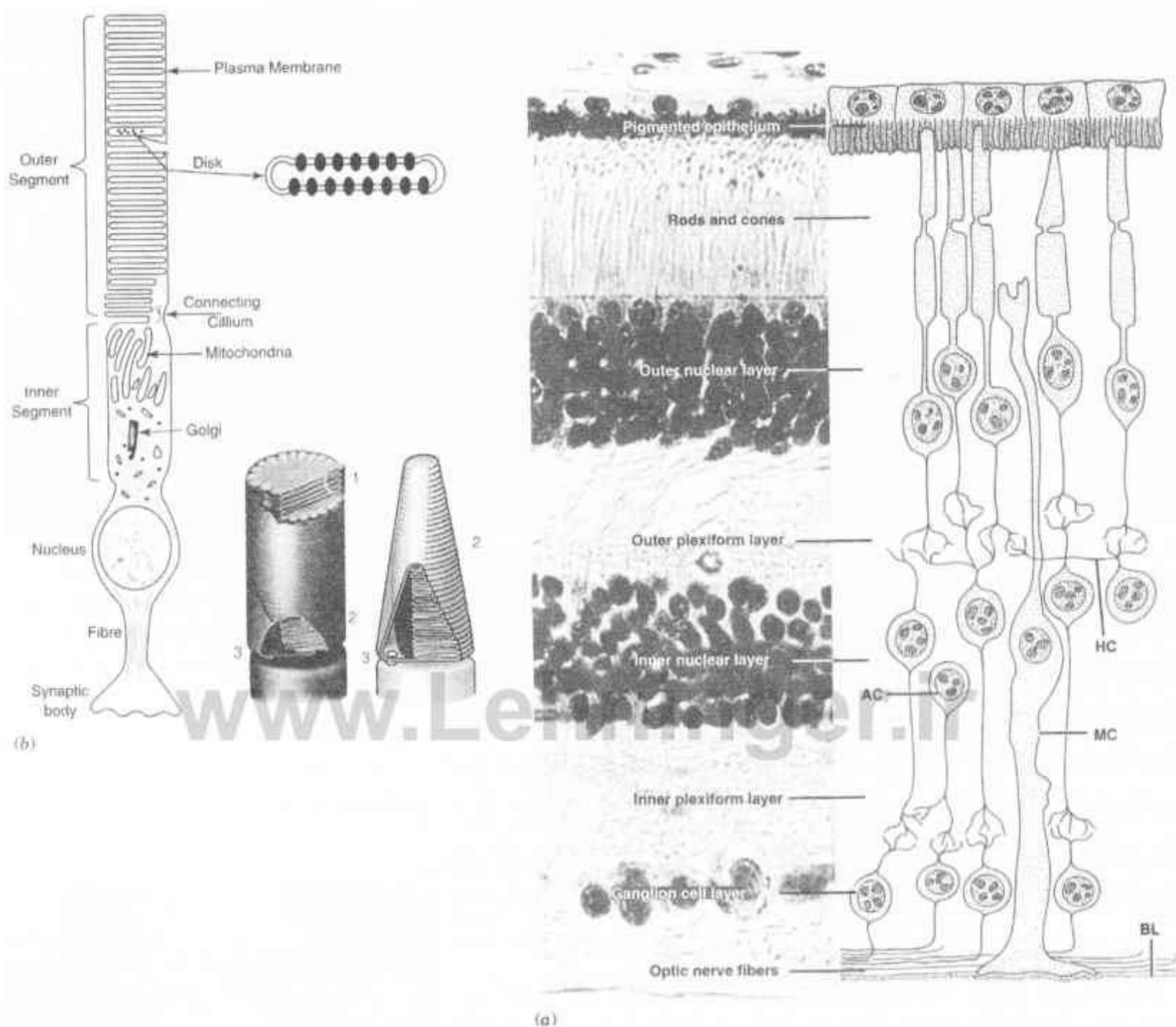
احتمال دارد پارگی عروق خونی که جزئیات ماکولا را تیره نموده و سبب کوری سریع می‌شود، موقتی باشد. موارد متعددی از نایبانی ناگهانی مرتبط با فعالیت جنسی، و نه مرتبط با بیماری با انتقال جنسی، گزارش شده است. بینایی یک چشم طی یک فعالیت جنسی شدیداً محرک از دست رفته است، ولی در اغلب موارد چند روز بعد گزارش شده است. کوری به دلیل پارگی عروق خونی در ناحیه ماکولا بوده است. اکثر بیماران تمایلی ندارند تا به چشم پزشک خود بگویند در هنگامی که برای اولین بار بینایی خود را از دست دادند، سرگرم چه کاری بوده‌اند. چهار بیمار با جذب خون، بینایی خود را دوباره به دست آوردند. در یک مورد، خون بین مایع زجاجیه و سطح شبکیه درست در مقابل لکه زرد قرار گرفته بود. خونریزی به آرامی طی ماه بعد پاک شد، ولی شدت بینایی بهبود پیدا نکرد. بیمار برای ادامه معاینات مراجعه نکرد، ولی در هنگام معاینه ابتدایی نشانه‌ای برای حالت دائمی وجود نداشت. از آنجایی که اکثر قربانیان این پدیده بالای ۳۹ سال سن دارند، ممکن است اساتید بیش از دانشجویان نگران آن باشند. همچنین ممکن است این موضوع معنی دیگری به این عبارت بدهد که «عشق کوری است».

1. Age related macula degeneration
3. Vascular endothelial growth factor

2. Ranibizumab

به قطعه خارجی سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی برسد که از آنجا فرایند هدایت پیام آغاز می‌گردد. نوک سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی به داخل لایه اپی‌تلیال رنگدانه‌دار شبکیه نفوذ کرده است. لایه اپی‌تلیالی رنگدانه‌دار شبکیه در فاز چرخش مجدد ترانس - به سیس - رتینال چرخه بینایی نقش دارد و همچنین نور اضافی را جذب و مانع انعکاس به عقب به داخل سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی می‌شود که در آنجا می‌توانند سبب تغییر شکل یا تیرگی تصاویر شوند (ارتباط بالینی ۵-۲۳). مشیمیه^۱ در پشت شبکیه قرار دارد و حاوی عروق خونی است که مواد غذایی شبکیه را فراهم می‌کنند.

1. Choroid



شکل ۲۰-۲۳ لایه‌های غشاء شبکیه انسان. (a) میکروگراف الکترونی و نمایش شماتیک سلول‌های شبکیه انسان. نوک سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی در داخل اپی‌تلیوم رنگدانه‌دار لایه خارجی فرو رفته‌اند. سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی اتصالات سیناپسی با بسیاری از نورون‌های دوقطبی ایجاد می‌کنند که خود سیناپس‌هایی را با سلول‌های موجود در لایه گانگلیونی به وجود می‌آورند. سلول‌های موجود در این لایه، آکسون‌هایی را از طریق عصب بینایی به مغز ارسال می‌کنند. تعاملات سیناپسی سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی با تعداد زیادی از نورون‌ها، برای یکپارچه‌سازی اطلاعات مهم هستند. مخفف‌ها: HC، سلول‌های افقی؛ AC، سلول‌های آماکرین؛ MC، سلول مولر؛ BL، لامینای پایه. (b) جزئیات ساختمانی سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی که ارتباط دیسک‌ها با غشاء پلاسمایی را نشان می‌دهد. نقاط موجود در داخل دیسک در سلول استوانه‌ای و در دیاگرام بزرگ‌شده، اشاره به رودوپسین دارند (شکل ۲۱-۲۳) که در داخل غشاء دیسک فرو رفته‌اند. همین ارتباط بین سلول‌های مخروطی و رنگدانه‌های رنگی وجود دارد. اعداد مجاور تصاویر گوشه استوانه و مخروطی، نواحی ساختمانی آرایش‌های دیسکی را نشان می‌دهند. عدد ۱ مربوط به دیسکی در سلول‌های استوانه‌ای است که آزاد و شناور بوده و اتصال مستقیمی به غشاء پلاسمایی ندارد، عدد ۲ تا شدن غشاء خارجی سلول را نشان می‌دهد که در هر دو سلول استوانه‌ای و مخروطی با دیسک پیوسته است، و عدد ۳ مرکز متصل‌کننده هر دو سلول استوانه‌ای و مخروطی است.

شکل ۲۰-۲۳ لایه‌های غشاء شبکیه انسان. (a) میکروگراف الکترونی و نمایش شماتیک سلول‌های شبکیه انسان. نوک سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی در داخل اپی‌تلیوم رنگدانه‌دار لایه خارجی فرو رفته‌اند. سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی اتصالات سیناپسی با بسیاری از نورون‌های دوقطبی ایجاد می‌کنند که خود سیناپس‌هایی را با سلول‌های موجود در لایه گانگلیونی به وجود می‌آورند. سلول‌های موجود در این لایه، آکسون‌هایی را از طریق عصب بینایی به مغز ارسال می‌کنند. تعاملات سیناپسی سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی با تعداد زیادی از نورون‌ها، برای یکپارچه‌سازی اطلاعات مهم هستند. مخفف‌ها: HC، سلول‌های افقی؛ AC، سلول‌های آماکرین؛ MC، سلول مولر؛ BL، لامینای پایه. (b) جزئیات ساختمانی سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی که ارتباط دیسک‌ها با غشاء پلاسمایی را نشان می‌دهد. نقاط موجود در داخل دیسک در سلول استوانه‌ای و در دیاگرام بزرگ‌شده، اشاره به رودوپسین دارند (شکل ۲۱-۲۳) که در داخل غشاء دیسک فرو رفته‌اند. همین ارتباط بین سلول‌های مخروطی و رنگدانه‌های رنگی وجود دارد. اعداد مجاور تصاویر گوشه استوانه و مخروطی، نواحی ساختمانی آرایش‌های دیسکی را نشان می‌دهند. عدد ۱ مربوط به دیسکی در سلول‌های استوانه‌ای است که آزاد و شناور بوده و اتصال مستقیمی به غشاء پلاسمایی ندارد، عدد ۲ تا شدن غشاء خارجی سلول را نشان می‌دهد که در هر دو سلول استوانه‌ای و مخروطی با دیسک پیوسته است، و عدد ۳ مرکز متصل‌کننده هر دو سلول استوانه‌ای و مخروطی است.



بیماری نیمن-پیک و رتینیت پیگمنتوزا

چندین ناهنجاری سیستم عصبی مرکزی وجود دارند که همراه با گروه نیمن-پیک بیماری‌هایی هستند که می‌توانند با تغییرات بینایی نمایان شوند. برخی از اینها به صورت ماکولای غیرطبیعی و تغییر رنگ خاکستری و ایجاد رنگدانه گرانولی یا ماتی‌های گرانولی در اطراف لکه زرد مشاهده شوند.

بیماری نیمن-پیک حاد نوع I (OMIM ۲۵۷۲۲۰)، لیپیدوز همراه با کمبود اسفنگومیلیناز و ذخیره اولیه اسفنگومیلین، ممکن است یک لکه قرمز آلبالویی را در شبکیه تا ۵۰٪ این بیماران نشان دهد. هاله ماکولا^۱ اشاره به ماتی‌های کریستالوئیدی دارد که در برخی بیماران مبتلا به بیماری تحت حاد نوع I دیده می‌شود. قطر این هاله‌ها از لبه خارجی برابر نصف دیسک

بوده و در سرتاسر لایه‌های مختلف شبکیه متغیر می‌باشند. این هاله‌ها تداخلی با بینایی ایجاد نمی‌کنند.

یک دختر ۱۱ ساله مبتلا به بیماری نوع II، درگیری وسیع‌تر چشمی را داشت. ذخایر اسفنگومیلین در کراتوسیت‌های قرنیه، عدسی، سلول‌های گانگلیونی شبکیه، اپی‌تلیوم رنگدانه‌دار، مجرای قرنیه‌ای و آستروسیت‌های فیبری عصب بینایی وجود داشت.

لذا رتینیت پیگمنتوزا (التهاب شبکیه رنگدانه‌دار) نیز ممکن است اثر ثانویه بیوشیمی غیرطبیعی مرتبط با بیماری نیمن-پیک باشد.

1. Macula halo

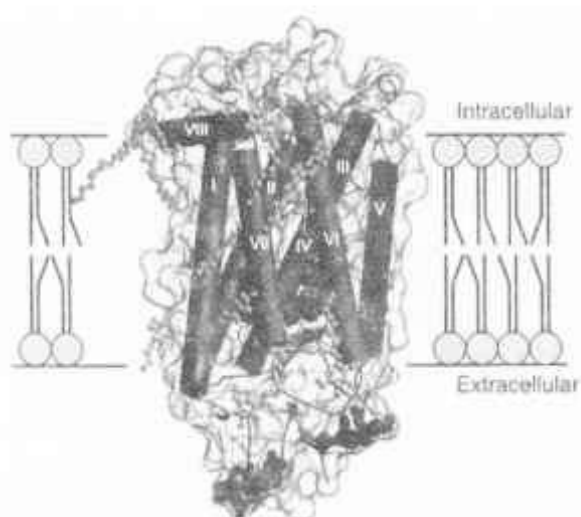
چشم را می‌توان با یک دوربین ویدئویی مقایسه نمود که تصاویر را جمع‌آوری نموده و آنها را به موج‌های الکتریکی تبدیل و بر روی نوار مغناطیسی ضبط می‌کند که با رمزگشایی اطلاعات روی نوار، قابل مشاهده می‌گردند. چشم با انداختن تصویر بر روی شبکیه، بر روی آن تصویر متمرکز می‌شود. مجموعه‌ای از حوادث شروع می‌شوند که اولین آنها فتوشیمیایی است و در ادامه پیام توسط رخدادهای بیوشیمیایی تقویت شده و بالاخره امواج الکتریکی به مغز ارسال می‌شوند که در آنجا دوباره تصویر مغز بازسازی می‌شود- «چشم ذهن»^۱. برای تأثیر این فرایند، رخداد اولیه از طریق مجموعه‌ای از واکنش‌های بیوشیمیایی، از یک رخداد فیزیکی به یک رخداد الکتریکی و نهایتاً شناسایی هوشیارانه وجود یک شیء در محیط خارج بدن، تغییر پیدا می‌کند.

فوتون‌ها (نور) توسط گیرنده‌های نوری موجود در قطعات خارجی سلول‌های استوانه‌ای یا مخروطی جذب می‌شود که در این محل سبب ایزومریزاسیون رنگدانه بینایی، یعنی رتینال، از شکل ۱۱-سیس به شکل همه-ترانس می‌گردد. این ایزومریزاسیون منجر به یک تغییر کونفورماسیونی در بخش پروتئینی کمپلکس شده و بر روی پتانسیل غشاء در حالت استراحت تأثیر گذاشته و سبب انتقال پیام الکتریکی از طریق عصب بینایی به مغز می‌شود.

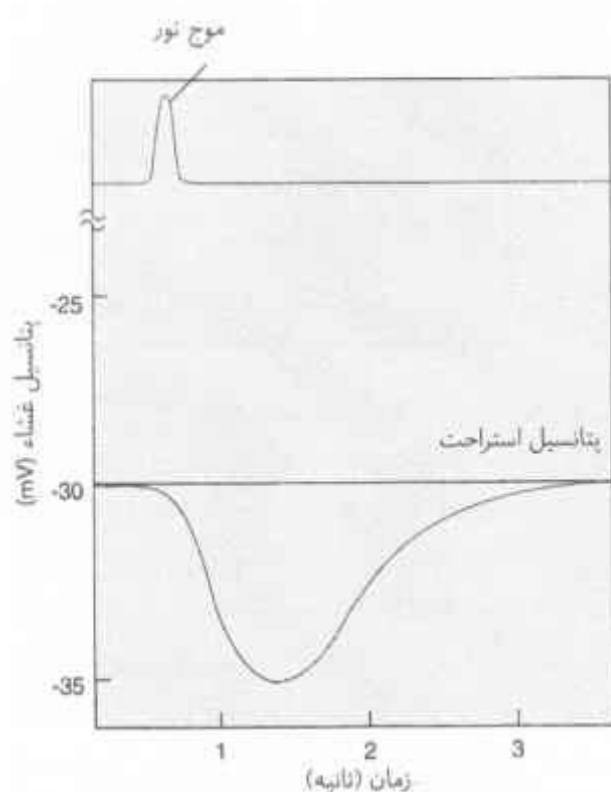
سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی، سلول‌های گیرنده نوری هستند سلول‌های گیرنده نوری^۲ چشم شامل سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی هستند (شکل ۲۰b-۲۳). هر کدام از این سلول‌ها دیسک‌های پهن حاوی یک رنگدانه دارند که خود متشکل از یک پروتئین و گروه پروستتیک ۱۱-سیس-رتینال است. این رنگدانه در سلول‌های

1. Mind's eye

2. Photoreceptor cells



شکل ۲۱-۲۳ ساختمان کریستالی رودوپسین گاوی با وضوح ۲.۸ Å. رودوپسین یک پروتئین عرض غشایی است. پهنای غشاء دیسکی که رودوپسین در داخل آن مدفون می‌شود، تقریباً معادل طول مارپیچ‌های آن (میل‌های آبی) است. سمت داخل سلولی غشاء تقریباً مارپیچ VIII را برش عرضی می‌دهد. رشته‌های β با پیکان‌های آبی نشان داده شده‌اند. ساختمان‌ها دارای رنگ سبز در سمت داخل سلولی شامل دو گروه پالمیتیل می‌باشند که طوری آرایش یافته‌اند که گروه‌های آبگریز می‌توانند با نواحی آبگریز غشاء تعامل کنند. ساختمان‌های کره-و-میله آبی در پایین (سمت خارج-سلولی) ملکول، کربوهیدرات‌ها هستند. ساختمان‌های زردی که در نزدیکی سطح آبگریز پروتئین قرار گرفته‌اند، ملکول‌های نوتیل‌گلوکوزید و هپتانول هستند.



شکل ۲۴-۲۳ تغییرات پتانسیل یک غشاء سلول استوانه‌ای بعد از یک موج نور.

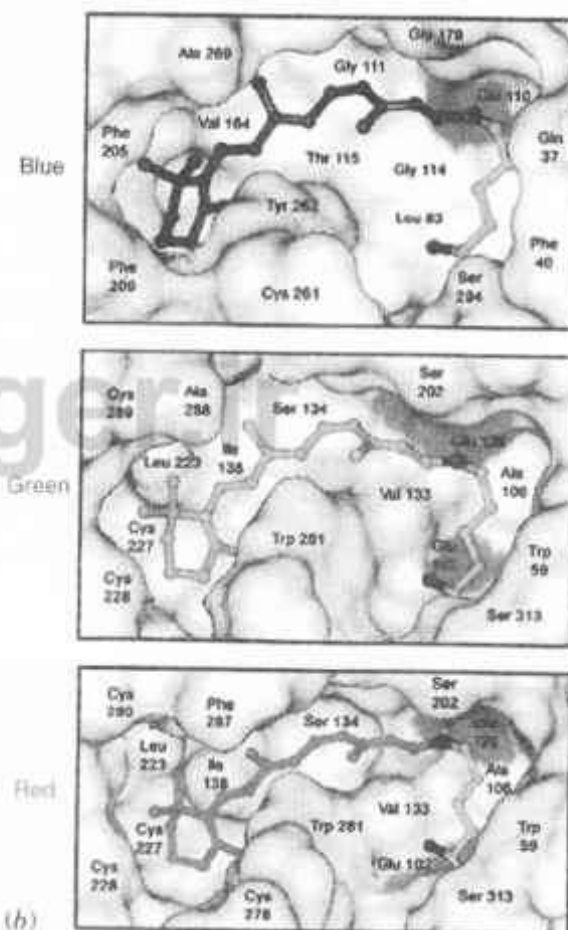
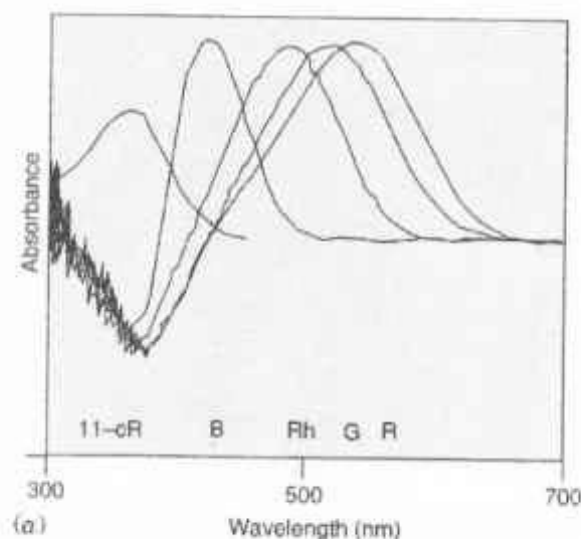
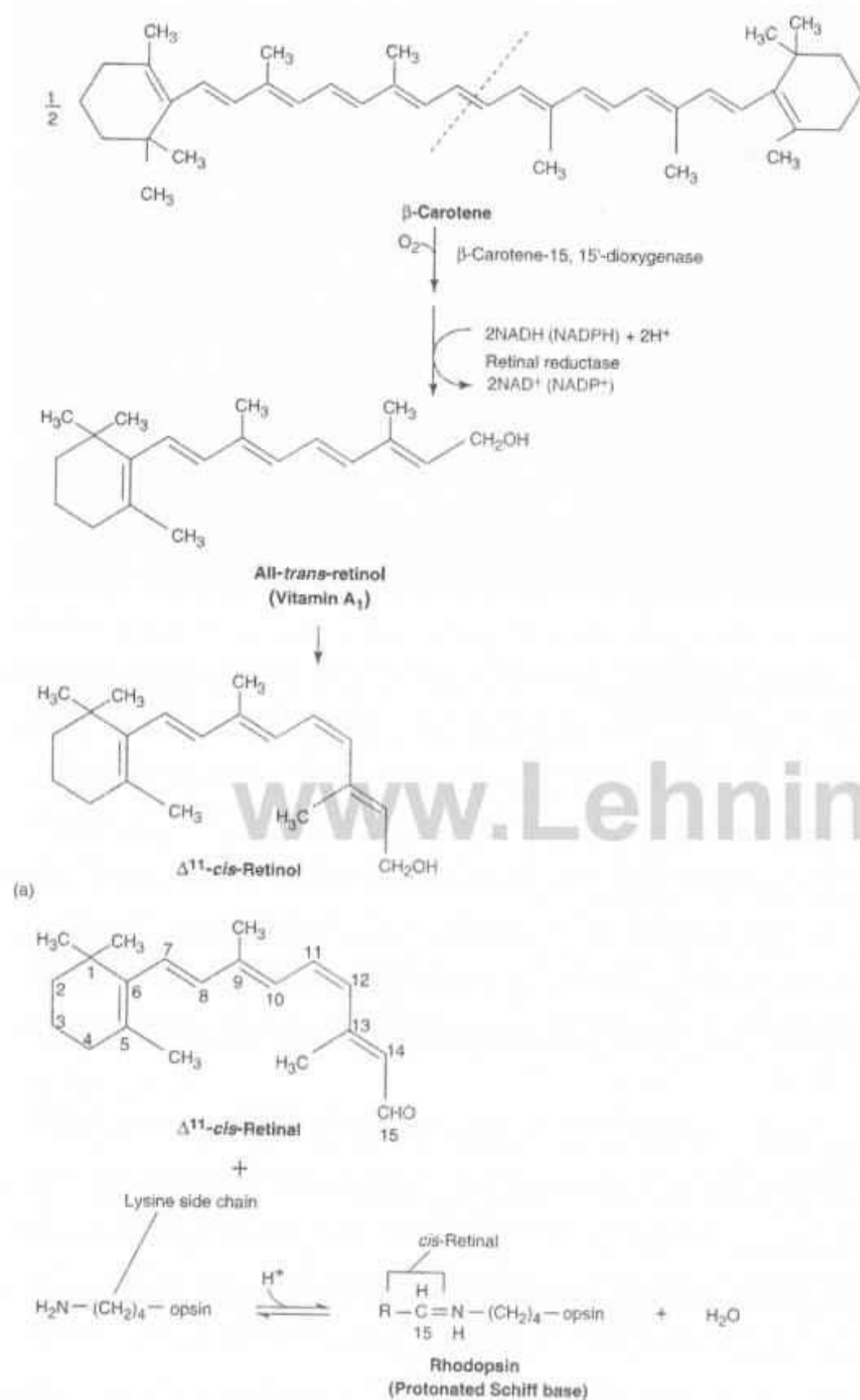
استوانه‌ای رودوپسین می‌باشد و در سلول‌های مخروطی شامل رنگدانه‌های قرمز (بلند)، سبز (متوسط) یا آبی (کوتاه) می‌باشند. رودوپسین همانند سایر رنگدانه‌های گیرنده نوری دیگر، یک پروتئین ترانس‌ممبران حاوی ۱۱-سیس-رتینال است که بخش پروتئینی آن آپسین نامیده می‌شود. سه پروتئینی که رنگدانه‌های قرمز، سبز و آبی را تشکیل می‌دهند، از یکدیگر و از آپسین موجود در رودوپسین متفاوت هستند؛ ولی گروه پروستتیک تمامی این رنگدانه‌های بینایی یکسان می‌باشد.

رودوپسین (حدود ۴۰ kDa) متشکل از هفت مارپیچ α ترانس‌ممبران است. یک ملکول ۱۱-سیس-رتینال از طریق یک باز شیفت پروتونه به گروه ϵ -آمینوی Lys^{296} موجود بر روی مارپیچ هفتم اتصال یافته و تقریباً در وسط دو سمت غشاء قرار دارد (شکل ۲۱-۲۳؛ ارتباط بالینی ۶-۲۳).

در شکل ۲۲-۲۳ طرحی از تولید ۱۱-سیس-رتینال از β -کاروتن و تولید رودوپسین از آپسین و ۱۱-سیس-رتینال نشان داده شده است. ۱۱-سیس-رتینال از ویتامین A و یا β -کاروتن رژیم غذایی مشتق می‌شود. شکستن β -کاروتن منجر به تولید دو ملکول همه-ترانس-رتینول می‌شود که توسط یک آنزیم موجود در لایه سلول اپی‌تلیال رنگدانه‌دار شبکیه به ۱۱-سیس-رتینول ایزومریزه می‌شود. اکسیداسیون ۱۱-سیس-رتینول به ۱۱-سیس-رتینال و اتصال آن به آپسین در قطعه خارجی سلول استوانه‌ای رخ می‌دهد. طیف جذبی ۱۱-سیس-رتینال و چهار رنگدانه بینایی در شکل ۲۳a-۲۳b نشان داده شده‌اند. با اتصال به آپسین ($\lambda = 498 \text{ nm}$) یا به بخش‌های پروتئینی رنگدانه‌های بینایی دیگر، طول موج حداکثر جذب ۱۱-سیس-رتینال تغییر می‌کند. تفاوت‌های طیفی ناشی از تفاوت‌های جزئی در محیط شیمیایی است که در آن ۱۱-سیس-رتینال قرار دارد (شکل ۲۳b-۲۳). باندهای جذبی مربوط به رنگدانه‌ها، انعکاسی از نواحی طیفی حساسیت به نور آنها می‌باشند.

بزرگی تغییر در پتانسیل الکتریکی سلول‌های گیرنده نور به دنبال تماس با یک موج نوری، از بزرگی این تغییر در هنگام دیپولاریزاسیون نورون‌ها متفاوت است. پتانسیل در حال استراحت غشاء سلول استوانه‌ای حدود -30 mV ، در مقایسه با -70 mV برای نورون‌ها، می‌باشد. برانگیختن سلول‌های استوانه‌ای توسط یک موج عصبی منجر به هیپرپولاریزاسیون، از -30 mV به حدود -35 mV ، غشاء می‌شود (شکل ۲۴-۲۳). چند صد میلی‌ثانیه طول می‌کشد تا این پتانسیل به وضعیت حداکثر هیپرپولاریزاسیون خود برسد و طی این مدت چندین حادثه بیوشیمیایی رخ می‌دهد.

جذب فوتون‌های نور و ایزومریزاسیون ۱۱-سیس-رتینال در رودوپسین، سریع بوده و نیاز به تنها چند پیکوثانیه زمان دارد. به دنبال این جذب، رودوپسین متحمل مجموعه‌ای از تغییرات کونفورماسیونی می‌شود تا خود را با تغییر ساختمانی ۱۱-سیس-به همه-ترانس-رتینال تطبیق دهد (شکل ۲۵-۲۳). یکی از این انواع، تحت عنوان متارودوپسین II،



شکل ۲۳-۲۳ طیف‌های جذبی ۱۱-سیس-رتینال و چهار رنگدانه بینایی. (a) جذب نسبی است و نمایشی از تفاوت حاصل از کسر طیف‌های مربوط به آپروتن‌های نوترکیبی می‌باشد. طیف ۱۱-سیس-رتینال (11cR) در غیاب پروتن‌ها، سایر مخفف‌ها عبارتند از: B: رنگدانه آبی؛ Rh: رودوپسین؛ G: سبز؛ و R: قرمز. (b) برخی از اسیدهای آمینه موجود در مجاورت ۱۱-سیس-رتینال در رنگدانه‌های آبی، سبز، و قرمز.

شکل ۲۳-۲۲ تولید ۱۱-سیس-رتینال و رودوپسین از β -کاروتن.

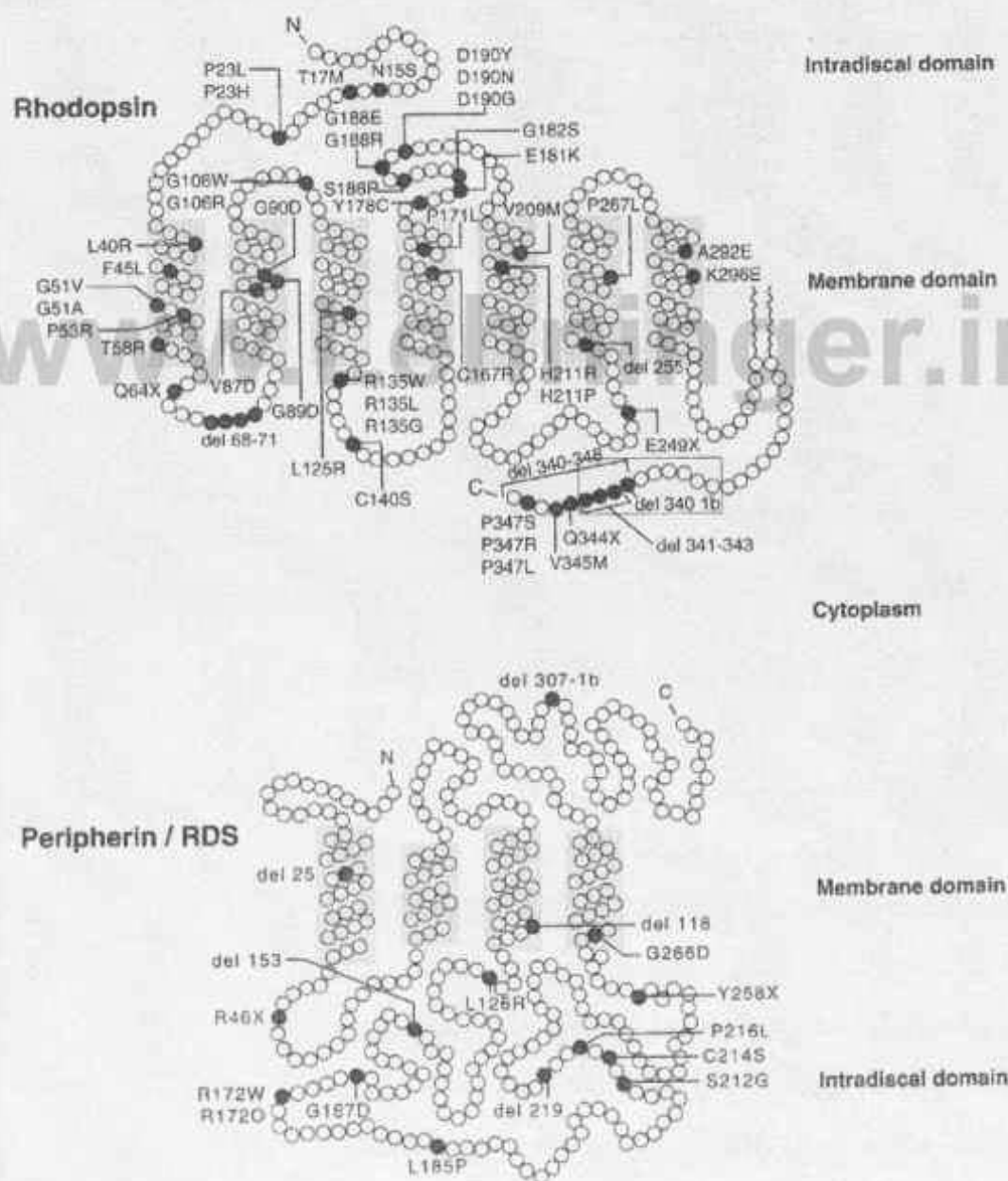
رتینیت پیگمنتوزای حاصل از جهش در ژن پریفرین

رتینیت پیگمنتوزا^۱ (RP) (OMIM ۲۶۸۰۰۰) یک حالت مرتبط با کاهش بینایی شبانه و محیطی است که پیشرفت آهسته‌ای دارد. این حالت گروه ناهمگنی از بیماری‌ها با منشأ ژنتیکی و بالینی متفاوت هستند؛ موارد متعددی با متابولیسم غیرطبیعی لیپید ارتباط دارند. این بیماری حدود ۱.۵ میلیون نفر را در سرتاسر جهان مبتلا نموده است. به صورت اتوزومال غالب، مغلوب یا وابسته به X به ارث می‌رسد. RP با جهش‌هایی در بخش پروتئینی

رودوپسین و یک پروتئین مرتبط، پریفرین^۲ RDS/، همراه بوده است که هر دو پروتئین‌های داخلی غشاء هستند. پریفرین متشکل از ۳۴۴ ریشه اسید آمینه است و در لبه ناحیه غشاء دیسک قرار دارد. مدل‌های ساختمانی این دو پروتئین در شکل زیر نشان داده شده‌اند. حلقه‌های پرشده و بقیه علائم، ریشه‌ها یا نواحی را نشان می‌دهند که با RP یا دژنراسیون‌های دیگر شبکه در ارتباط بوده‌اند.

1. Retinitis pigmentosa
3. Retinal degeneration slow

2. Peripherin



نمایش شماتیک مدل‌های ساختمانی برای رودوپسین (بالا) و پریفرین/ RDS (تخریب رتینالی آهسته) (پایین). موقعیت جهش‌ها در ریشه‌های اسید آمینه‌ای که با RP و یا سایر دژنراسیون‌های جدا می‌شوند، به صورت دایره‌های توپر نشان داده شده‌اند.

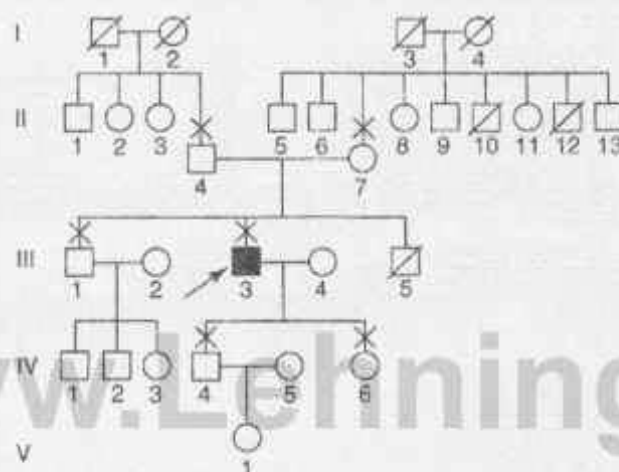
رتینیت پیگمنتوزای حاصل از جهش در ژن پری فرین (ادامه)

یک مطالعه ژنتیکی وارد شده است) والدین بیولوژیکی واقعی او نباشند، کمتر از ۱ در ۱۰ میلیارد است که اطمینان تقریباً کاملی را برای رخداد از ابتدای جهش را نشان می‌دهد.

این جهش R46X در بیمار غیرمرتبط دیگری نیز مشاهده شده است. این موضوع اهمیت آنالیز DNA برای تعیین اساس ژنتیکی RP را نشان می‌دهد که برخلاف حالات مربوط به سایر شرایط متابولیکی غیرطبیعی است.

جهش از ابتدای آکزون ۱ ژن کدکننده پری فرین منجر به شروع RP می‌شود. این جهش منجر به توانزیشن C به T در اولین نوکلئوتید کدون ۴۶ می‌گردد. نتیجه این جابه‌جایی تبدیل کدون آرژینین به یک کدون توقف (R46X) می‌باشد. شجره‌نامه این خانواده در شکل پایین نشان داده شده است. هیچکدام از والدین این جهش را نداشتند و آنالیز تعیین نوع ژنتیک (۲۰٪ چندشکلی تکراری پشت سرهم کوتاه مختلف) نشان داد که احتمال اینکه والدین پروباند (شخص مبتلایی که مستقل از خویشاوندان خود در

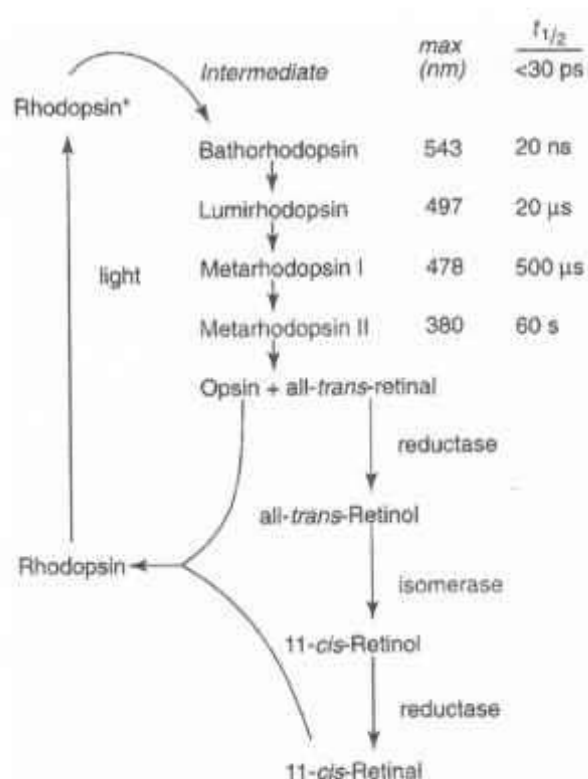
1. Genetic typing analysis



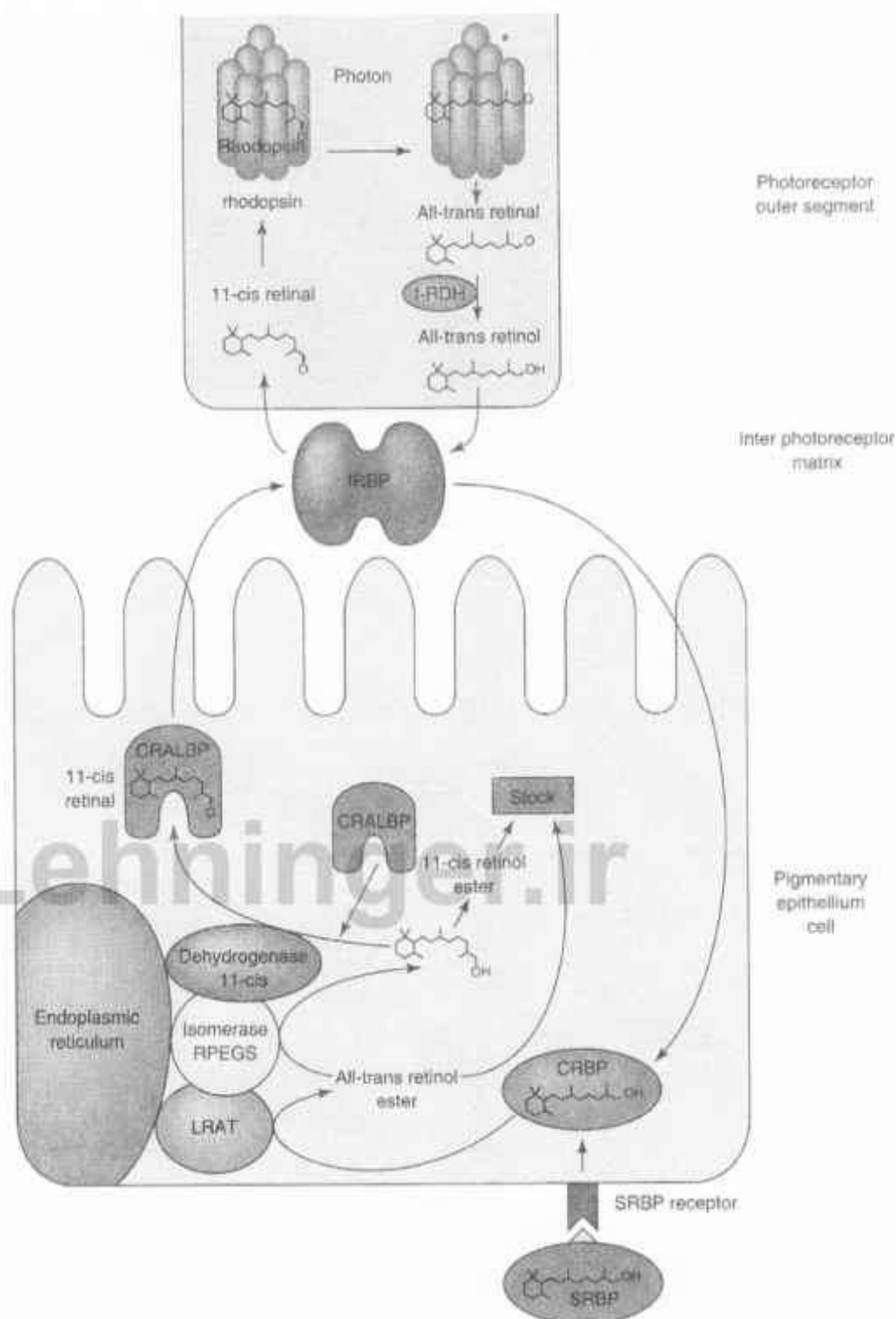
شجره‌نامه خانوادگی. مردان با مربع نشان داده شده‌اند؛ زنان با دایره نشان داده شده‌اند. مربع‌های توپر اشاره به پروباند دارد. وجود خط مورب در این علائم اشاره به بیماری دارد.

نیمه‌عمری در حدود یک دقیقه دارد و رودوپسین فعالی (R^*) است که در فاز بیوشیمیایی مهمتری از چرخه بینایی همکاری دارد (یک نگاه دقیق‌تر ۳-۲۳).

تغییرات ساختمانی همگی از انواع حوادث کینتیکی هستند؛ یعنی یک حادثه لزوماً قبل از شروع حوادث دیگر تکمیل نمی‌شود و تشکیل متارودوپسین II طی چندین صدم میکروثانیه رخداد ابتدایی شروع شده است. نهایتاً تفکیک متارودوپسین به اپسین و همه-ترانس-رتینال رخ می‌دهد. همه-ترانس-رتینال به طریق آنزیمی توسط همه-ترانس-رتینول دهیدروژناز موجود در قطعه خارجی سلول استوانه‌ای به همه-ترانس-رتینول تبدیل می‌شود. همه-ترانس-رتینول به داخل اپی تلیوم رنگدانه‌دار انتقال یافته و در آنجا یک ایزومراز اختصاصی آن را به ۱۱-سیس-رتینول تبدیل می‌کند که خود در ادامه به آلدئید اکسیده و دوباره به قطعه خارج انتقال داده می‌شود. بعد از انتقال مجدد به قطعه خارجی سلول استوانه‌ای، این آلدئید می‌تواند با اپسین ترکیب شده و تولید رودوپسین کند، حال چرخه می‌تواند دوباره آغاز شود. نمایش شماتیکی از این حوادث در شکل ۲۶-۲۳ نشان داده



شکل ۲۳-۲۵ تغییرات کونفورماسیونی رودوپسین بعد از فعال سازی نوری که منجر به تولید متارودوپسین II، رودوپسین فعال، می شوند.



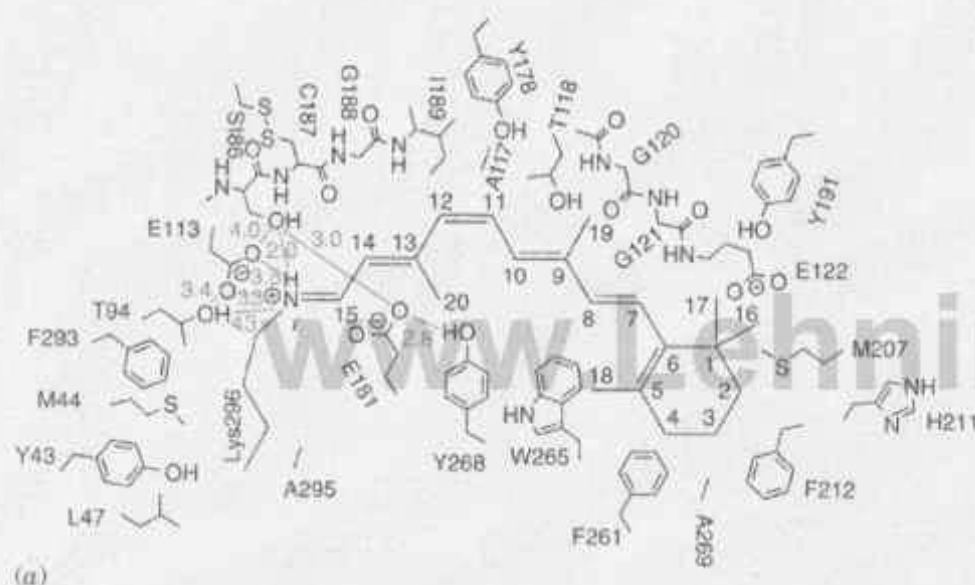
شکل ۲۳-۲۶ انتقال و متابولیسم ۱۱-سیس و همه-ترانس-رتینال در داخل اپی تلیوم رنگدانه دار.

شده است (ارتباط بالینی ۷-۲۳ را نیز ببینید). حوادث مشابهی در سلول های مخروطی رخ می دهد که سه پروتئین مربوط به رنگدانه های قرمز، سبز و آبی را دارند. در ارتباط با حوادث تبدیل کننده انرژی نورانی به امواج عصبی، سه چرخه بیوشیمیایی مرتبط با یکدیگر وجود دارد (شکل ۲۷-۲۳). این چرخه ها به ترتیب واکنش های رودوپسین، ترانس دوسین و فسفودی استراز را تشریح می کنند. نتیجه خالص هیپرپولاریزاسیون غشاء پلاسمایی سلول های استوانه ای (یا مخروطی) از ۳۰ mV - تا حدود ۳۵ mV - می باشد.

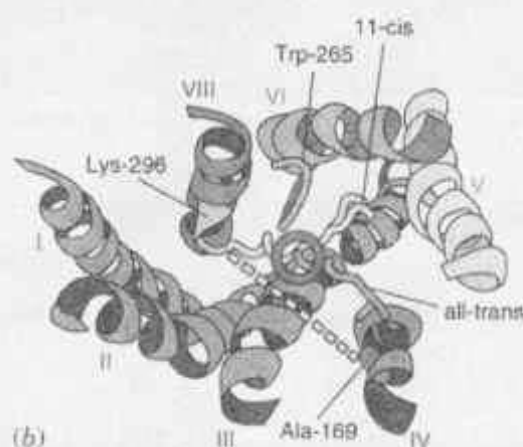
تغییرات کونفورماسیونی طی تولید «رودوپسین فعال»

تغییرات کونفورماسیونی منتهی به تولید «رودوپسین فعال» شامل حوادث مرحله به مرحله‌ای است که در آنها براساس شواهد نشان داده شده در شکل ۲۵-۲۳، برخی گونه‌ها عمر بسیار کوتاهی دارند. ساختمان‌های دقیق این ترکیبات واسطه ناشناخته است، ولی واضح می‌باشد که از تغییراتی در محیط گروه متینال بعد از ایزومریزاسیون آن حاصل می‌شود. پانل a شکل زیر یک طرح شماتیک از ساختمان سه-بعدی رودوپسین می‌باشد که زنجیرهای جانبی اسیدهای آمینه احاطه‌کننده ۱۱-سیس رتینال با نگاه از سمت سیتوپلاسمی را نشان می‌دهد. وقتی ۱۱-سیس رتینال در داخل

حلقه قرمز پانل b، متحمل ایزومریزاسیون به همه-ترانس رتینال می‌شود، حلقه β -یونون همه-ترانس رتینال به Ala^{169} موجود در مارپیچ IV می‌رسد. Ala^{169} در دامنه تعاملات نشان داده شده در پانل a قرار ندارد. گونه‌های حدواسط فهرست شده در شکل ۲۵-۲۳، برخی کونفورماسیون‌های رودوپسین را نشان می‌دهند که قبل از تجزیه نهایی آن به اویپسین و همه-ترانس رتینال، رودوپسین متحمل آنها می‌گردد. در 37°C ، رودوپسین فعال شده طی زمانی قدری بیش از یک میلی‌ثانیه از طریق ترکیبات واسطه متعدد به متارودوپسین II فعال می‌شود که نیمه-عمری در حدود ۱ دقیقه دارد.



(a)



(b)

طرح شماتیک ۱۱-سیس رتینال و همه-ترانس رتینال در محیط‌های پروتئینی آنها. (a) زنجیرهای جانبی احاطه‌کننده ۱۱-سیس رتینال، وقتی ۱۱-سیس رتینال به شکل همه-ترانس رتینال (b) ایزومریزه می‌شود، حلقه β -یونون همه-ترانس رتینال با Ala^{169} مارپیچ تعامل می‌کند. (قسمت b رنگی)

یکی از عملکردهای مهم این مجموعه واکنش‌ها، حفظ یک پتانسیل حالت-پایدار غشاء پلاسمایی سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی می‌باشد.

سلول‌های استوانه‌ای یک چشم انسانی که کاملاً با تاریکی تطابق پیدا کرده است، می‌تواند یک فلش نوری را احساس کند که تنها پنج فوتون را نشر می‌دهد. سلول استوانه‌ای

نابینایی مادرزادی لیر: دیستروفی شبکیه که منجر به کوری می شود

یک مدل سگی LCA با درمان جایگزینی ژنی درمان شده است که در آن ژن طبیعی RPE65 از طریق داخل چشمی به یک چشم هر حیوان آزمایشی ارائه شد و بینایی آن چشم به حدود طبیعی برگشت. عملکرد این آنزیم در بینایی را می توان در اشکال ۲۵-۲۳ و ۲۶-۲۳ مشاهده نمود. هم اکنون ژن درمانی برای برگرداندن بینایی انسان هایی که تحت تأثیر این جهش قرار گرفته گرفته اند، در حال پیشرفت می باشد.

LCA با جهش هایی در ژن کدکننده پروتئین دیگری، ژن اختصاصی - گیرنده نوری AIPL 1، مرتبط شده است. پروتئین AIPL 1 سبب تسريع در فارنسیلاسیون پروتئینی می شود. پروتئین های شبکیه ای که می دانیم فارنسیله می شوند، شامل cGMP فسفودی استراز، ترانس دوسین، و رودوپسین کیناز می باشند. AIPL 1 بر روی موقعیت cGMP فسفودی استراز و میزان آن در سلول های استوانه ای و مخروطی قبل از دژنراسیون و ازدست رفتن بینایی تأثیر می گذارد.

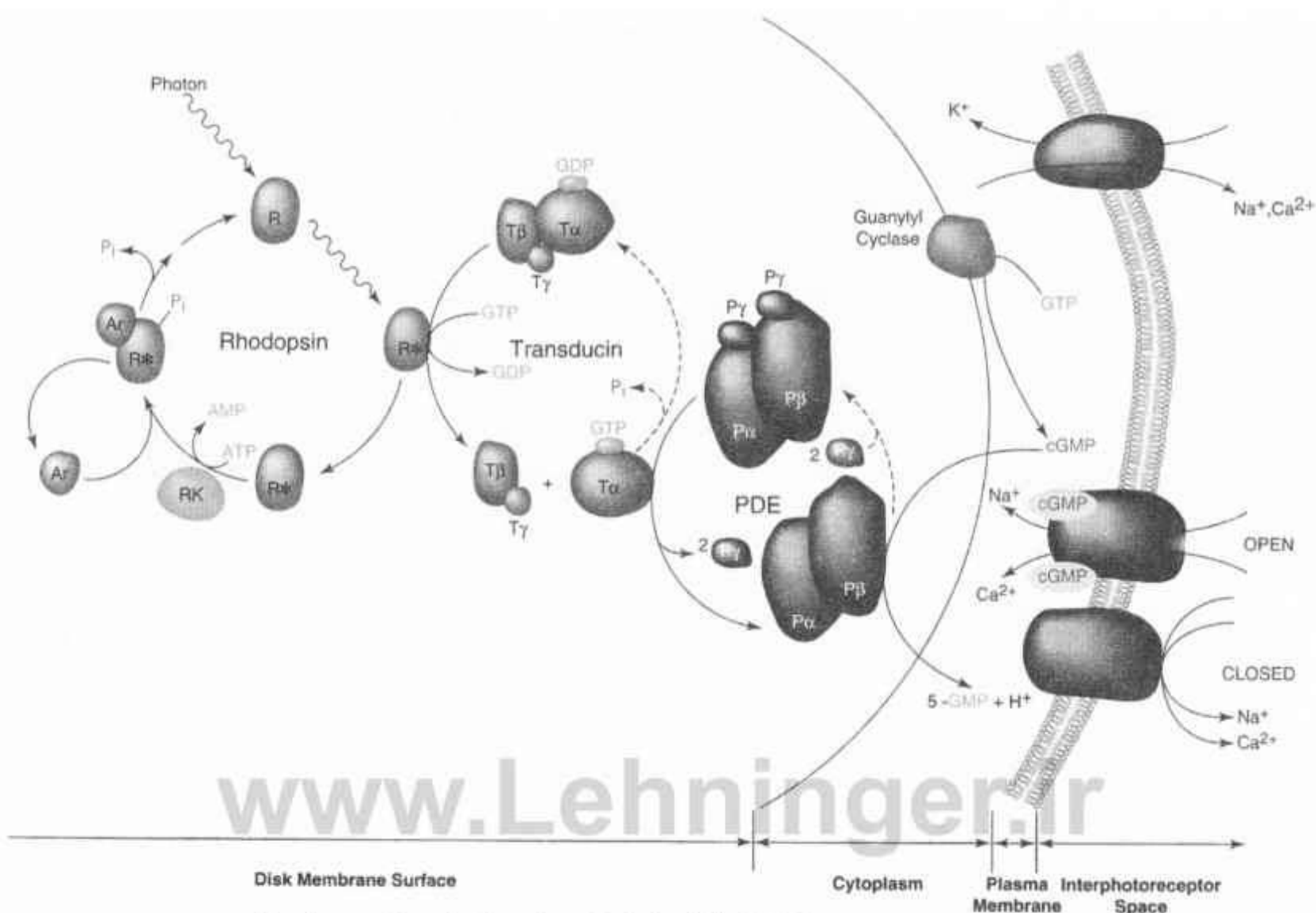
نابینایی مادرزادی لیر^۱ (LCA) یکی از جدی ترین حالات منتهی به کوری مادرزادی است. لیر برای اولین بار LCA را در سال ۱۸۶۹ شرح داد. هتروژنتی بالینی در LCA در همان ابتدا شناسایی شد، ولی زیاد مورد توجه قرار نگرفت. هتروژنتی ژنتیکی از سال ۱۹۶۳ مورد پذیرش قرار گرفته است و نشان داده شده است که سه ژن مسئول حدود ۲۷٪ موارد دیستروفی است. (۱) retGC1 (aka GUCY2D) بر روی کروموزوم ۱۷p۱۳ گوانیلات سیکلاز اختصاصی گیرنده نوری را کد می کند. (۲) CRX بر روی کروموزوم ۱۹p۱۳.۳ یک پروتئین هموباکس را کد می کند که برای حفظ گیرنده نوری و بیوزنر قطعه خارجی استوانه/مخروط لازم است. (۳) RPE65 بر روی کروموزوم ۱p۳۱ یک پروتئین اپی تلیوم رنگدانه شبکیه^۲ (RPE) را کد می کند که در متابولیسم ویتامین A، به طور اختصاصی رتینول سیس/ترانس ایزومراز، دخالت دارد. نمایش ساختمانی ژن RPE65 و موقعیت جهش هایی که در LCA شناسایی شده اند، ملاحظه می گردد.



نمایش شماتیک ژن RPE65 انسانی.

1. Leber congenital amaurosis 2. Retinal pigment epithelium 3. Aryl hydrocarbon interacting protein like

از این نظر شکل تخصص یافته ای از نورون ها است که تولید پیام در آن بستگی به یک رخداد همه-یا-هیچ نمی باشد. این پیام ممکن است درجاتی از شدت را داشته باشد و وسعت تغییرات پتانسیل mV از میزان حالت-پایدار -30 mV- خود و همچنین تعداد سلول های گیرنده نوری تحریک شده را منعکس می کند. پتانسیل حالت پایداری -30 mV- به این دلیل در این میزان مثبت تر حفظ می شود که کانال های Na^+ سلول های گیرنده نور دریچه دار- لیگاندی هستند و کسری از آنها که مسئول ورود Na^+ می باشند، در وضعیت باز نگه داشته



شکل ۲۷-۲۳ آبخار واکنش‌های بیوشیمیایی درگیر در چرخه بینایی.

می‌شوند. **GMP حلقوی (cGMP)** لیگاندی است که مسئول باز نگه داشتن برخی کانال‌های Na^+ می‌باشد که به طریق وابسته به غلظت، به شکلی که از نظر کینتیکی پویاست، به آنها اتصال می‌یابد. حوادث بیوشیمیایی که بر روی غلظت cGMP در داخل سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی تأثیر می‌گذارند، بر روی تعداد کانال‌های Na^+ باز، غلظت Na^+ در داخل این سلول‌ها و بنابراین پتانسیل غشایی نیز تأثیر می‌گذارند (شکل ۲۷-۲۳).

رودوپسین فعال (R^*) تحت عنوان متارودوپسین II کمپلکسی را با ترانس دوسین ایجاد می‌کند. ترانس دوسین یک پروتئین G تریمری کلاسیک است که به طریقی عمل می‌کند که بسیار شبیه به آن چیزی است که در صفحه ۷۰۸ شرح داده شد. در کمپلکس R^* -ترانس دوسین ($R^* - T_{\alpha, \beta, \gamma}$)، ترانس دوسین متحمل یک تغییر کونفورماسیونی می‌شود که تعویض GDP متصل به آن با GTP را تسهیل می‌کند. با انجام این تعویض، زیرواحد α (T_α) از زیرواحدهای β, γ جدا می‌شود. T_α فسفودی استراز (PDE) را فعال می‌کند که خود سبب هیدرولیز cGMP به $5' - \text{GMP}$ می‌شود. به این ترتیب کاهش غلظت cGMP سبب کاهش میزان cGMP موجود برای اتصال به کانال‌های Na^+ شده و در نتیجه تعداد

کانال‌های باز Na^+ را کاهش می‌دهد. جریان Na^+ به داخل سلول کاهش می‌یابد، ولی جریان خروجی Na^+ تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد، در نتیجه کاهش غلظت Na^+ داخل سلولی منجر به منفی‌تر شدن پتانسیل غشایی، یعنی هیپرپولاریزاسیون، می‌شود.

شکل ۲۷-۲۳ دو مورد از این کانال‌ها را در غشاء پلاسمایی نشان می‌دهد که یکی از آنها متصل به cGMP و باز می‌باشد. کانال دیگر اتصال به cGMP نداشته و بسته است. با این مکانیسم، غلظت Na^+ موجود در سلول مستقیماً با غلظت cGMP و بنابراین همچنین با پتانسیل غشایی مرتبط می‌شود.

PDE موجود در سلول‌های استوانه‌ای یک پروتئین هتروترامری متشکل از یکی از هر دو زیرواحد کاتالیتیک α و β و همچنین دو زیرواحد تنظیمی γ می‌باشد. $T_\alpha - \text{GTP}$ کمپلکسی را با زیرواحدهای γ آنزیم PDE برقرار نموده و سبب جدایی کمپلکس زیرواحد دیمری α, β می‌شود که فعالیت کاتالیتیکی دارد. $T_\alpha - \text{GTP}$ فعالیت GTPase دارد و GTP را به GDP و فسفات معدنی (Pi) هیدرولیز می‌کند. این رخداد سبب جدایی اتصال یافته را به GDP و فسفات معدنی (Pi) هیدرولیز می‌کند. این رخداد سبب جدایی $T_\alpha - \text{GDP}$ از زیرواحدهای تنظیمی γ آنزیم PDE شده و به آنها اجازه می‌دهد تا دوباره به زیرواحدهای کاتالیتیک اتصال یافته و ساختمان α, β, γ_2 را تشکیل دهند که شکل غیرفعال PDE است. همین واکنش‌ها در سلول‌های مخروطی رخ می‌دهند، ولی زیرواحدهای کاتالیتیک PDE سلول‌های مخروطی از این نظر متفاوت با انواع موجود در سلول‌های استوانه‌ای هستند که PDE سلول‌های مخروطی شامل دو زیرواحد کاتالیتیک α_1 و α_2 ، به جای یک زیرواحد کاتالیتیک α و یک زیرواحد کاتالیتیک β ، می‌باشد.

غلظت cGMP تحت تنظیم Ca^{2+} داخل سلولی قرار دارد. Ca^{2+} در تاریکی از طریق کانال‌های سدیمی وارد سلول‌های استوانه‌ای شده و غلظت آن را تا دامنه ۵۰۰ nM افزایش می‌دهد. در این غلظت‌ها، فعالیت گوانیلات سیکلاز پایین است. وقتی کانال‌های سدیمی بسته هستند، ورود Ca^{2+} مهار می‌شود، ولی خروج Ca^{2+} توسط تعویض‌کننده سدیم/کلسیم-پتاسیم تغییر نمی‌کند (کمپلکس بالایی غشاء پلاسمایی در شکل ۲۷-۲۳). این کاهش غلظت Ca^{2+} داخل سلولی منجر به فعال‌سازی گوانیلات سیکلاز و افزایش تولید cGMP از GTP می‌شود. سنتز مجدد cGMP و هیدرولیز GTP در کمپلکس $T_\alpha - \text{GTP}$ نقش‌های مهمی را در توقف واکنش‌های چرخه بینایی دارند.

غیرفعال‌سازی رودوپسین فعال شده R^* نیز در توقف این آبشار حوادث مهم است. رودوپسین فعال شده R^* توسط یک رودوپسین کیناز وابسته به ATP فسفریله می‌شود (شکل ۲۷-۲۳). $R^* - \text{Pi}$ تمایل بالایی برای اتصال به پروتئین سیتوزولی ارستین دارد. کمپلکس $\text{arrestin} - R^* - \text{Pi}$ دیگر نمی‌تواند با ترانس دوسین تعامل کند. کینتیک اتصال ارستین به رودوپسین فسفریله فعال شده آنقدر سریع است که در داخل بدن آبشار واکنش‌ها را متوقف می‌سازد. وقتی رودوپسین دوباره تولید شد، این چرخه می‌تواند دوباره توسط فوتون‌های نور شروع شود.

جدول ۶-۲۳ • پروتئین‌های اصلی درگیر در آیشار تبدیل پیام نور

غلظت	جرم مولکولی	ارتباط با غشاء	پروتئین
سیتوپلاسمی (μM)	(kDa)		
-	۳۹	داخلی	رودوپسین
۵۰۰	۸۰	محیطی یا محلول	ترانس دوسین ($\alpha + \beta + \gamma$)
۱۵۰	۲۰۰	محیطی	فسفودی استراز
۵	۶۵	محلول	رودوپسین کیناز
۵۰۰	۴۸	محلول	ارستین
?	۱۱۲	متصل به اسکلت سلولی	گوانیلات سیکلاز
?	۶۶	داخلی	کانال فعال‌شونده توسط cGMP

احتمال دارد رخداد جهش در هر کدام از این پروتئین‌های اصلی درگیر در چرخه بینایی وجود دارد که بعضی از آنها در جدول ۶-۲۳ فهرست شده‌اند و نتیجه آنها اختلال در بینایی است (ارتباط بالینی ۷-۲۳).

دید رنگی از سلول‌های مخروطی منشأ می‌گیرد

گرچه هنرمندان عکاس، نظیر آنسل آدامز^۱، کاری می‌کنند که دنیا حتی به شکل سیاه و سفید زیبا به نظر برسد، ولی مداخله رنگ‌ها در طیف تصاویر زندگی، زیبایی دیگری را در عجایب جهان و زیبایی زندگی، حتی در توانایی تمایز بافت‌هایی که به طریق بافت‌شناسی رنگ‌آمیزی شده‌اند، به وجود می‌آورد. توانایی انسان در تمایز رنگ‌ها در بخش نسبتاً کوچکی از سیستم بینایی، یعنی سلول‌های مخروطی، قرار دارد. در مقایسه با تعداد سلول‌های استوانه‌ای (۱۲۰ میلیون) تعداد سلول‌های مخروطی موجود در چشم انسان (۶ تا ۷ میلیون) کم می‌باشد. برخی حیوانات (برای مثال، سگ) تعداد کمتری و برخی دیگر (برای مثال، پرندگان) تعداد بسیار بیشتری سلول مخروطی دارند.

مکانیسم تحریک سلول‌های مخروطی توسط نور همانند این مکانیسم در سلول‌های استوانه‌ای است. در تمامی حالات، رخداد ابتدایی ایزومریزاسیون ۱۱-سیس-رتینال به واسطه نور می‌باشد. سه نوع سلول مخروطی وجود دارد که براساس داشتن رنگدانه‌های آبی، سبز یا قرمز تعریف می‌شوند (شکل ۲۳b-۲۳). در نوشتجات پزشکی به اینها به ترتیب آپسین‌های اختصاصی طول موج‌های کوتاه^۲ (S)، متوسط^۳ (M) و بلند^۴ (L) نیز گفته می‌شود. تمایز رنگ توسط سلول‌های مخروطی یک ویژگی ذاتی رنگدانه‌ای بینایی است که به آنها ۱۱-سیس-رتینال اتصال یافته است. ۱۱-سیس-رتینال از طریق یک باز شیفت پروتونه مثل حالتی که در رودوپسین وجود دارد، به هر کدام از این پروتئین‌ها اتصال

1. Ansel Adams

2. Short

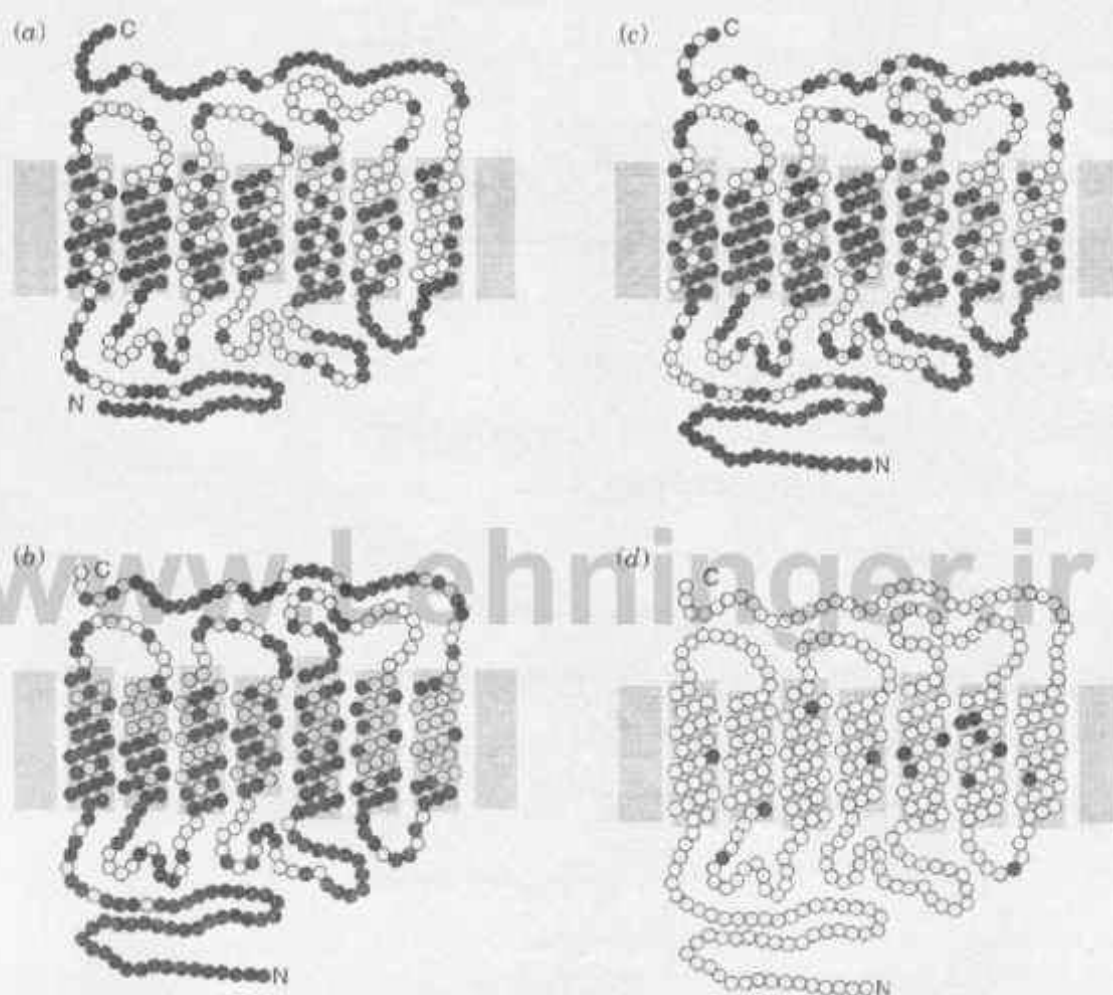
3. Medium

4. Long

همولوژی توالی پروتئین‌های بینایی

پروتئین نسبت به دیگری دارد. رنگدانه‌های قرمز و سبز بیشترین شدت همولوژی، حدود ۹۶٪ یکسانی، را نشان می‌دهند، در حالی که شدت همولوژی بین جفت‌های مختلف دیگر بین ۴۰٪ و ۴۵٪ می‌باشد.

همولوژی قابل توجهی در بین توالی‌های اسید آمینه‌ای رنگدانه‌های بینایی وجود دارد (شکل را ببینید). دایره‌های توخالی اشاره به اسیدهای آمینه یکسان دارند و دایره‌های توپر اسیدهای آمینه متفاوت را نشان می‌دهند. نواری از دایره‌های توپر موجود در هر دو انتها اشاره به امتداد زنجیر یک



مقایسه توالی‌های اسید آمینه‌ای رنگدانه‌های بینایی انسانی. هر دایره توپر اشاره به یک تفاوت اسید آمینه‌ای دارد.

دارد. طیف جذبی تولیدی توسط سیستم کونزوگه پیوندهای دوگانه ۱۱-سیس-رتینال تحت تأثیر محیط شیمیایی آن قرار می‌گیرد (شکل ۲۳-۲۳b را ببینید). وقتی ۱۱-سیس-رتینال به پروتئین‌های بینایی مختلفی اتصال دارد، ریشه‌های اسید آمینه موجود در نواحی موضعی اطراف باز پروتونه و سیستم پیوند π -کونزوگه بر روی سطح انرژی تأثیر گذاشته و طیف‌های جذب مختلفی را با حداکثر جذب متفاوت به وجود می‌آورد که مشخصه رنگدانه‌های مختلف رنگی است: حدود ۴۲۰ nm برای آبی، ۵۳۵ nm برای سبز و ۵۶۵ nm برای قرمز (یک نگاه دقیق‌تر ۴-۲۳).

به طور طبیعی، تنها یک نوع رنگدانه بینایی در هر سلول وجود دارد. هرچند در هنگام نمو جنینی، رنگدانه‌های مختلفی در یک سلول یافت می‌شود. به نظر می‌رسد در هنگام نمو، رنگدانه آبی اولین رنگدانه‌ای است که ظاهر می‌شود و بعد از آن رنگدانه‌های سبز و سپس قرمز ظاهر می‌گردند. بعد از تولد، تعداد سلول‌های مخروطی حاوی چندین رنگدانه، کم و غیرقابل توجه بوده و در بزرگسالان وجود ندارند. سلول‌های مخروطی حاوی رنگدانه آبی تنها حدود ۲٪ کل تعداد سلول‌های مخروطی را شامل می‌شوند و این سلول‌ها در خارج لکه زرد قرار دارند. سلول‌های مخروطی حاوی رنگدانه‌های سبز و قرمز به ترتیب حدود ۳۲٪ و ۶۴٪ کل را شامل می‌شوند.

دید رنگی تری کروماتیک است

ژن‌های کدکننده رنگدانه‌های بینایی بر روی کروموزوم‌های اختصاصی نقشه‌برداری شده‌اند. ژن رودوپسین بر روی کروموزوم ۳، ژن کدکننده رنگدانه آبی بر روی کروموزوم ۷، و ژن‌های مربوط به رنگدانه‌های قرمز و سبز بر روی کروموزوم X قرار دارند. برخلاف شباهت زیاد موجود در بین رنگدانه‌های قرمز و سبز، این رنگدانه‌ها پروتئین‌های کاملاً متفاوتی هستند. افرادی مورد شناسایی قرار گرفته‌اند که تغییراتی را به ارث می‌برند که به طور همزمان بر یکی و نه هر دو این رنگدانه‌ها تأثیر می‌گذارند. همچنین ممکن است بیش از یک ژن برای رنگدانه سبز وجود داشته باشد. ولی به نظر می‌رسد که تنها یک ژن بیان می‌شود. رنگ‌هایی غیر از آنهایی که توسط حداکثر جذب رنگدانه‌های بینایی انکسار پیدا می‌کنند، براساس شدت تحریک مخروط‌های مختلف و آنالیز مقایسه‌ای توسط مغز تمایز داده می‌شوند (یک نگاه دقیق‌تر ۵-۲۳ و ۶-۲۳).

تفاوت‌های دیگر بین سلول‌های استوانه‌ای و سلول‌های مخروطی

حساسیت و زمان پاسخ سلول‌های استوانه‌ای از انواع مربوط به سلول‌های مخروطی متفاوت است. جذب یک فوتون توسط گیرنده‌های نوری موجود در سلول‌های استوانه‌ای جریانی با حدود ۱-۳ پیکوآمپر ($10^{-12} \times 1-3$) تولید می‌کند، در حالی که همین حادثه در سلول‌های مخروطی جریانی در حدود ۱۰۰ فمتوآمپر ($10^{-15} \times 100$) به وجود می‌آورد که در حدود یک صدم پاسخ سلول استوانه‌ای است. هرچند، زمان پاسخ سلول‌های مخروطی حدوداً چهار برابر سریع‌تر از سلول‌های استوانه‌ای است. لذا سلول‌های مخروطی برای تمایز حوادثی که سریعاً تغییر می‌یابند، مناسب هستند، در حالی که سلول‌های استوانه‌ای برای حساسیت بینایی در نور کم بهتر می‌باشند.

تشخیص کوررنگی جان دالتون

جان دالتون (۱۸۴۴-۱۷۶۶) که تئوری اتمی شیمی را ارائه داد، مبتلا به کوررنگی بود. وی برای اولین بار مشکل بینایی خود را در یک سخنرانی در سال ۱۷۹۴ مطرح نمود و مشاهدات خود را در سال ۱۷۹۸ منتشر کرد. وی معتقد بود که کور رنگیش ناشی از رنگ آبی مایع زجاجیه است که به طور انتخابی طول موج‌های بلندتر نور را جذب می‌کند. وی وصیت کرده بود بعد از مرگش چشمانش را مورد بررسی قرار دهند تا صحت این تئوری مورد ارزیابی قرار گیرد. در اتوپسی مشخص شد که مایع زجاجیه کاملاً طبیعی است. با انجام آنالیز DNA بر روی چشم‌های دالتون که در موزه بریتانیا

نگهداری شده بودند، نشان داده شد که دالتون رنگدانه سبز را از دست داده بود. لذا به جای داشتن دید تری کروماتیک (سه رنگی)، وی دی کروماتیک بود که به این نوع بینایی دوتانویی^۱ یا «دالتونیزم» گفته می‌شود، زیرا انتشار وی اولین مورد شناخته شده کوررنگی قرمز-سبز می‌باشد. نوع کوررنگی فردی که رنگدانه قرمز را از دست داده است، پروتانویی^۲ نامیده می‌شود.

1. Deuteranopia

2. Protanopia

۳-۲۳ • موتورهای ملکولی و پروتئین‌های مربوطه

سه خانواده موتورهای ملکولی وجود دارند: میوزین، کینزین و دینئین. میوزین یک موتور اکتین-محور است^۱ و دو موتور دیگر میکروتوبول-محور^۲ هستند. موتورهای اکتین-محور شامل آنهایی هستند که در انقباض عضلانی نقش دارند، در حالی که دو مورد دیگر در تردد داخل سلولی-انتقال بار^۳ یا آرایش ساختمان‌های داخل سلولی-شرکت دارند. همچنین میوزین‌های غیرمتداول^۴ (موتورهای اکتین-محوری) وجود دارند که در انتقال بار فعالیت می‌کنند. موتورهایی که در تردد داخل سلولی فعالیت دارند، به صورت تک واحد عمل کرده و برخلاف حالتی که در انقباض عضلانی دیده می‌شود، تولید فیبر نمی‌کنند. اینها شامل میوزین‌های اکتین-محور حمل‌کننده بار هستند. ATP سوخت تمامی این موتورها می‌باشد. مکانیسم استفاده از ATP در موتورهای میوزین- و کینزین-محور برای انجام فعالیت مربوطه، مشابه بوده و به خوبی شناخته شده می‌باشد. دینئین از نظر ساختمانی بسیار شبیه به میوزین و کینزین است، ولی در حال حاضر مکانیسم‌های مربوط به حرکت بار بار-محور^۵ و استفاده متعدد از ATP آن نامشخص می‌باشد. طی مکانیسم فعالیت تمامی اینها، تغییرات کونفورماسیون پروتئینی در نتیجه اتصال به ATP، هیدرولیز آن و آزادسازی محصولات مشاهده می‌گردد.

www.Lehninger.ir

انقباض عضلانی

در بدن انسان سه نوع عضله اسکلتی، قلبی و صاف وجود دارد. عضلات اسکلتی ظاهر مخطط، باندها و فیلمان‌های متمایزی دارند و کنترل آنها ارادی است. عضلات قلبی نیز مخطط هستند، ولی واحدهای انقباضی آنها همانند عضلات اسکلتی به صورت خطی آرایش نیافته‌اند و کنترل آنها ارادی نیست. عضلات صاف مخطط نیستند و فیلمان‌های نازک و ضخیم آنها هیچ الگوی سازماندهی مشخصی را نشان نمی‌دهد، و همانند عضلات قلبی تحت کنترل ارادی قرار ندارند. مدل لغزش فیلمانی^۶، یعنی حرکت فیلمان اکتین بر روی فیلمان میوزین و استفاده از ATP به عنوان منبع انرژی برای تأثیرگذاری بر روی انقباض، برای انقباض هر سه کلاس مطرح می‌باشد.

عضله اسکلتی: سازماندهی ساختمانی و اجزاء آن

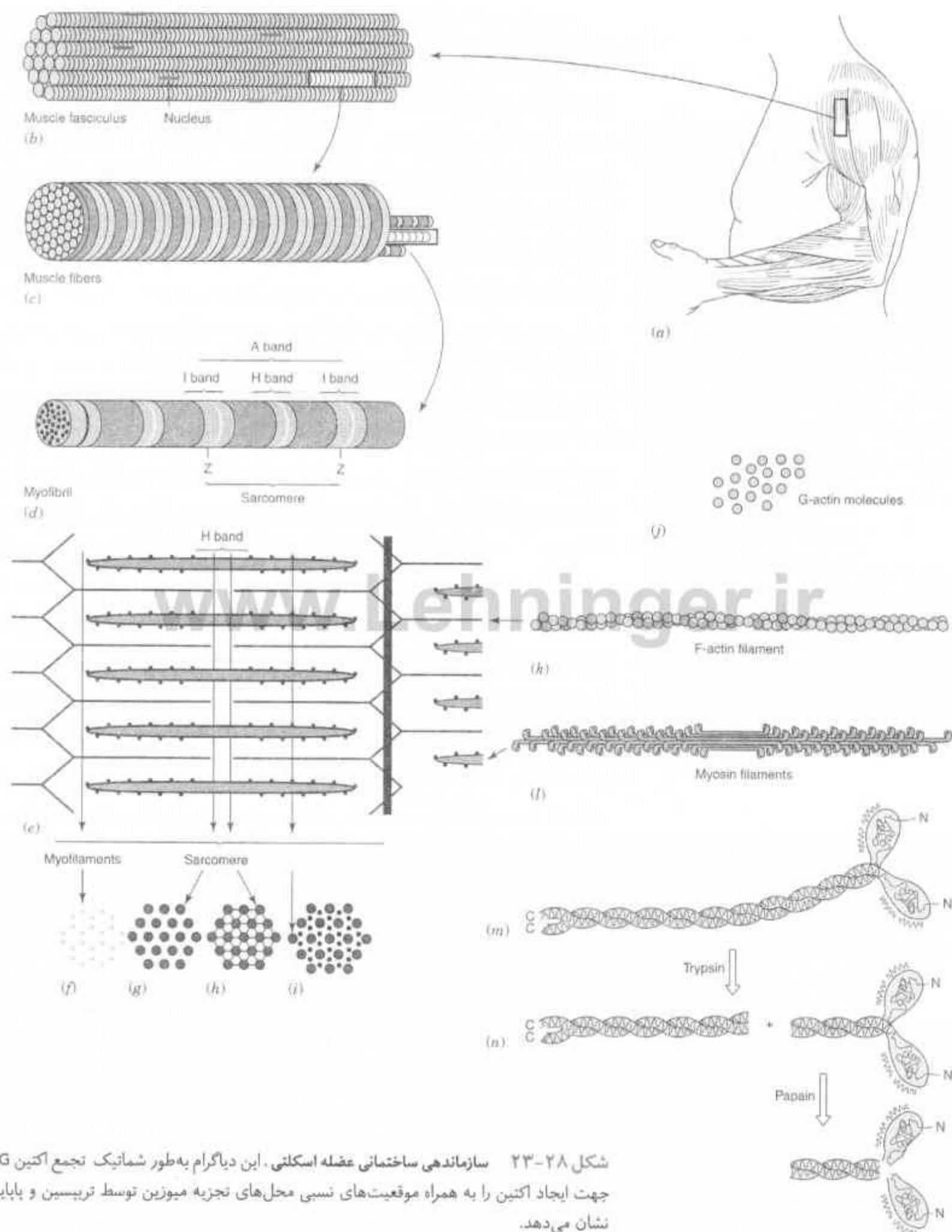
یک طرح شماتیک سازماندهی ساختمانی عضله اسکلتی در شکل ۲۸-۲۳ نشان داده شده است. عضله اسکلتی شامل دستجاتی از فیبرها است (قسمت c) و هر میوفیبریل مجموعه پشت سرهمی از سلول‌ها یا واحدهای عضلانی تحت عنوان سارکومر می‌باشد و سلول عضلانی چند هسته‌ای است و قادر به تقسیم نمی‌باشد. اکثر سلول‌های عضلانی در طول

1. Actin-based
5. Load-dependent cargo movement

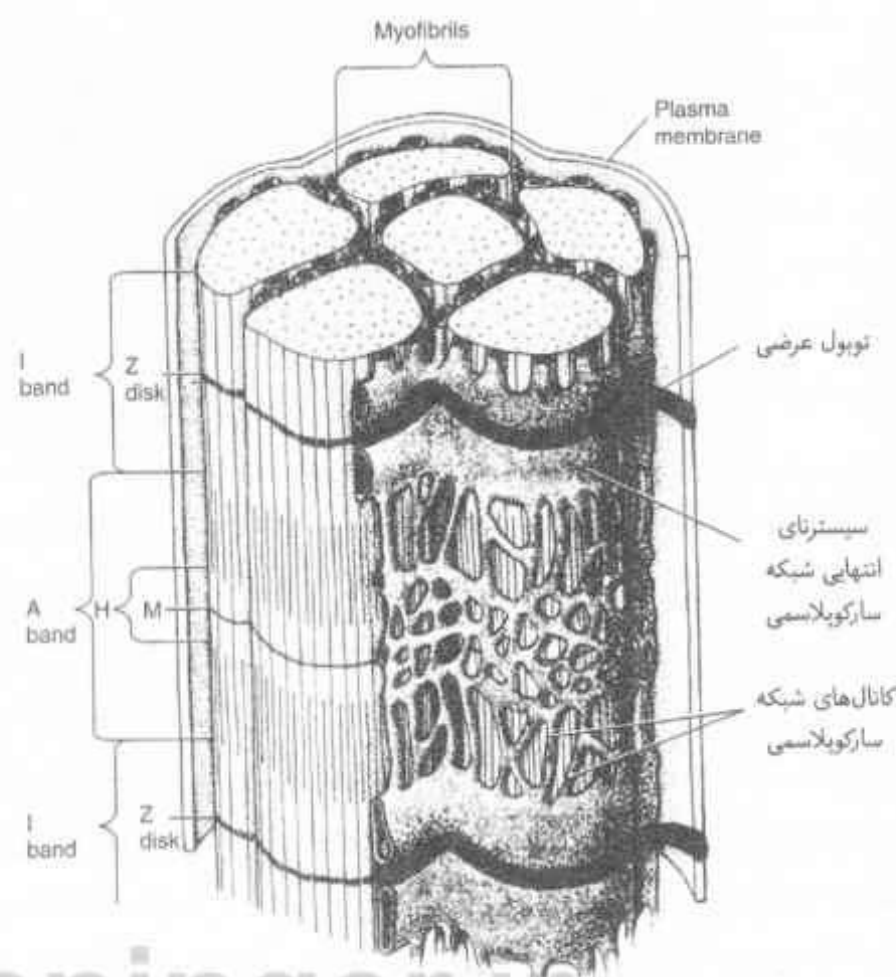
2. Microtubule-based
6. Sliding filament model

3. Cargo

4. Nonconventional myosins



شکل ۲۸-۲۳ سازماندهی ساختمانی عضله اسکلتی. این دیاگرام به‌طور شماتیک تجمع اکتین G در جهت ایجاد اکتین را به همراه موقعیت‌های نسبی محل‌های تجزیه میوزین توسط تریپسین و پاپاین را نشان می‌دهد.



شکل ۲۹-۲۳ یک نمایش شماتیک از یک دسته متشکل از شش میوفیبریل. مجرای توبول‌های عرضی به محیط خارج سلولی وصل شده و در محل دیسک Z وارد فیبرها می‌شود.

www.Lehninger.ir

عمر حیوان باقی می‌مانند، ولی در هنگام از دست رفتن و یا افزایش طول به واسطه ادغام سلول‌های میوبلاست می‌توانند جایگزین شوند.

تصویری از یک سلول عضلانی در شکل ۲۹-۲۳ نشان داده شده است. توجه داشته باشید که میوفیبریل‌ها توسط یک ساختمان غشایی به نام شبکه سارکوپلاسمی احاطه می‌شوند. در فواصل مشخصی در طول فاسیکول‌ها توبول‌های عرضی قرار دارند که به سیسترنای انتهایی شبکه سارکوپلاسمی متصل هستند. این توبول‌ها به غشاء پلاسمایی خارجی اتصال دارند که کل ساختمان را احاطه می‌کنند. هسته‌ها و میتوکندری‌ها در داخل غشاء پلاسمایی قرار دارند.

یک سارکومر به عنوان واحد انقباضی، شامل تمامی اجزاء ساختمانی موجود در بین باندهای Z (یا دیسک Z) می‌باشد (اشکال d ۲۸-۲۳ و ۲۹-۲۳ را ببینید). باندهای موجود در سارکومر به دلیل آرایش پروتئین‌های اختصاصی هستند (شکل e ۲۸-۲۳ را ببینید). دو نوع فیبر مشاهده می‌گردد: فیبرهای ضخیم با امتدادهایی در هر دو انتها که در مرکز سارکومر لنگر انداخته‌اند و فیبرهای نازک بلند که به پروتئین‌هایی در داخل دیسک Z اتصال دارند. باندهای I (ایزوتروپیک) فاصله کوتاه‌تری را در هر دو سمت دیسک Z (دو سارکومر مجاور) طی می‌کنند و شامل تنها فیلمان‌های نازک می‌باشند. باند H در مرکز سارکومر قرار دارد و حاوی فیلمان‌های ضخیم یا سنگین، ولی فاقد فیلمان‌های نازک، است. در وسط باند

جدول ۷-۲۳ • جرم ملکولی (kDa) تقریبی چند پروتئین عضله اسکلتی

میوزین	۵۰۰
زنجیر سنگین	۲۰۰
زنجیر سبک	۲۰
منومر اکتین (اکتین G)	۴۲
تروپومیوزین	۷۰
تروپونین	۷۶
زیر واحد Tn-C	۱۸
زیر واحد Tn-I	۲۳
زیر واحد Tn-T	۳۷
α -اکتینین	۲۰۰
پروتئین C	۱۵۰
β -اکتینین	۶۰
پروتئین M	۱۰۰

H, یک باند M قدری منتشر وجود دارد که حاوی پروتئین‌های دیگری است که به لنگراندازی فیبرهای فیلمان‌های سنگین (شکل ۲۸b-۲۳) به مرکز سارکومر کمک می‌کنند. باند A (آنیزوتروپیک) حاوی هر دو فیلمان نازک و سنگین بوده و در بین لبه‌های داخلی باندهای I قرار دارد. با انقباض عضله، باندهای H و I کوتاه می‌شوند، ولی فاصله بین دیسک Z و لبه نزدیک باند H ثابت باقی می‌ماند. فاصله بین لبه‌های داخل‌تر باندهای I در هر دو انتهای سارکومر نیز ثابت باقی می‌ماند که نشان می‌دهد طول فیلمان‌های نازک و فیلمان‌های ضخیم طی انقباض تغییر نمی‌کند. لذا انقباض زمانی حاصل می‌شود که این فیلمان‌ها روی یکدیگر «بلغزند».

سارکومرها متشکل از پروتئین‌های مختلف متعددی هستند که هشت مورد آنها در جدول ۷-۲۳ فهرست شده‌اند. دو مورد از فراوان‌ترین این پروتئین‌ها شامل میوزین و اکتین می‌باشند. حدود ۷۰-۶۰٪ پروتئین عضله را میوزین و ۲۵-۲۰٪ آن را اکتین تشکیل می‌دهد. فیلمان‌های ضخیم بیشتر حاوی میوزین و فیلمان‌های نازک بیشتر حاوی اکتین می‌باشند. فیلمان‌های نازک با پلیمریزاسیون انتها به انتها منومرهای زیر واحد اکتین گلوبولی (کروی) تشکیل می‌شوند. بعد از پلیمریزاسیون منومری، فیلمان‌های نازک را اکتین-F، اکتین فیبری (رشته‌ای)، می‌نامند (شکل ۲۸k-۲۳). تروپومیوزین و تروپونین به اکتین-F پیوسته و نقش اصلی را در تنظیم انقباض دارند. سایر پروتئین‌هایی که فهرست شده‌اند، بیشتر با تشکیل و یا حفظ سلامت ساختمانی واحد انقباضی در ارتباط هستند.

میوزین فیلمان‌های ضخیم عضله را تولید می‌کند

میوزین یک ملکول رشته‌ای بلند با دو سر کروی در یک انتها است که شامل دو زنجیر سنگین هر کدام با حدود ۲۳۰ kDa می‌باشد. در نزدیکی هر گروه سر یک جفت زنجیر سبک غیرمشابه، هر کدام با حدود ۲۰ kDa، اتصال دارد. زنجیرهای سبک شامل پروتئین‌های «کالمودولین-مانند» هستند که در جنبه‌های مختلف تنظیم این فرایند دخالت دارند که تمامی آن به‌خوبی مشخص نشده‌اند. این زنجیرها به موتیف‌های IQ (الگوهای توالی اسید آمینه‌های متفاوت) اتصال می‌یابند. این موتیف‌های IQ در نزدیکی گروه‌های سر قرار گرفته و توالی مشترک IQXXXRGXXXR (Ile-Gln-X-X-X-Arg-Gly-X-X-X-Arg) که در آن X می‌تواند هر اسید آمینه‌ای باشد را دارند.

قسمت سر را می‌توان توسط پاپاین از بقیه قسمت دم جدا نمود (شکل ۲۸m-۲۳) که نتیجه آن تولید یک قطعه گروه سر به نام زیرقطعه ۱ یا S-1 می‌باشد. عمل پاپاین و تریپسین نشان می‌دهد که میوزین حداقل دو ناحیه لولا در نزدیکی محل اتصال سر-دم دارد (یک نگاه دقیق‌تر ۷-۲۳).

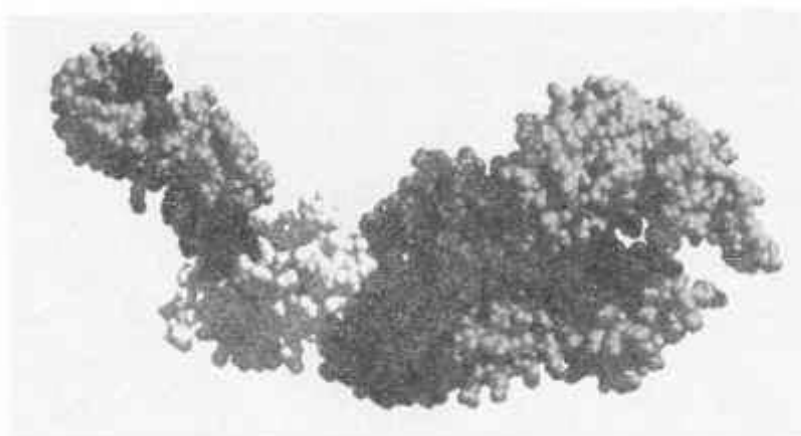
زنجیرهای سنگین با تجمع دم به دم قرینه میوزین در طرفین خطوط M نواحی H موجود

شواهد تجربی برای نواحی لولا و برای

بخشی از ملکول که ایجاد تجمع را

تسریع می‌کند

آنالیزهای ساختمانی نشان می‌دهند که انتهای کربوکسیل هر کدام از زنجیرهای میوزین در بخش دم قرار دارد که در آنجا دو زنجیر سنگین با آرایش فنر-فنر در کنار یکدیگر قرار داده می‌شوند (شکل ۲۸m-۲۳). در آزمایشگاه، آزمایشات نشان می‌دهند که تریپسین دم را در حدود یک سوم طول آن از قسمت سر می‌شکند تا تولید مرومیوزین سنگین (گروه سر و یک دم کوتاه) و مرومیوزین سبک (قسمت باقیمانده دم) کند. تنها مرومیوزین سبک می‌تواند تحت شرایط فیزیولوژیک در داخل بدن تجمع یابد که نشان می‌دهد اثر بر روی ایجاد تجمع یکی از فعالیت‌های مربوط به این قسمت دم در تولید زنجیر سنگین در داخل بدن است.



شکل ۳-۲۳ یک مدل فضا-پرکن برای ساختمان سه-بُعدی قطعه S-1 میوزین. دومن های ۲۵، ۵۰ و ۲۰ kDa و زنجیر سنگین به ترتیب به رنگ های سبز، قرمز و آبی هستند. زنجیرهای سبک اصلی و تنظیمی به ترتیب به رنگ های زرد و ماژنتا هستند.

در سارکومرها تولید می شوند. قسمت های دمی در دو سمت خط به شکل موازی طوری در کنار یکدیگر قرار می گیرند که گروه های سر به سمت خط Z می باشند. هر فیلمان ضخیم حاوی حدود ۴۰۰ ملکول میوزین است. پروتئین C (جدول ۷-۲۳) در همایش آنها نقش دارد. پروتئین M نیز نقش دارد که احتمالاً برای نگهداری قسمت های دمی در کنار یکدیگر جهت لنگراندازی آنها به خط M می باشد.

سر میوزین فعالیت ATPase داشته و انرژی مورد نیاز انقباض و اتصال اکتین را فراهم می کند. قطعه S-1 همچنین حاوی جایگاه های اتصال برای زنجیر سبک اصلی و زنجیر سبک تنظیمی^۱ می باشد که همان طور که گفته شد به موتیف های IQ اتصال می یابند. مدلی از ساختمان سه-بُعدی قطعه میوزین S-1 در شکل ۳-۲۳ نشان داده شده است. ناحیه اتصال اکتین در گوشه دست-راست پایین در ناحیه شکاف قابل مشاهده قرار دارد. قطعه S-1 چندین ناحیه ساختمانی دومن-مانند با جرم های ۲۵، ۵۰ و ۲۰ kDa به رنگ های به ترتیب سبز، قرمز و آبی دارد. زنجیر سبک اصلی (ELC) و زنجیر سبک تنظیمی (RLC) به ترتیب با رنگ های زرد و ماژنتا نشان داده شده اند (ارتباطات بالینی ۸-۲۳ و ۹-۲۳). جایگاه اتصال به ATP، درست در بالای شکاف قابل مشاهده، نیز یک شکاف باز با حدود ۱۳ Å عمق و ۱۳ Å پهنا می باشد. این جایگاه حدود ۳۵ Å از جایگاه اتصال به اکتین فاصله دارد. میوزین به طریق دارای ویژگی فضایی به اکتین اتصال می یابد. ELC و RLC به یک مارپیچ بلند واحد می پیوندند که ناحیه سر را با قسمت دم مرتبط می سازد. فضایی برای انعطاف پذیری بین ELC و مارپیچ متصل کننده واحد وجود دارد. تعامیل کونفورماسیون کمپلکس میوزین-ATP برای اکتین یک ده هزارم کونفورماسیون میوزین حاوی ADP یا فاقد ADP است. لذا، تبدیل انرژی شیمیایی به کار مکانیکی وابسته به تغییرات کونفورماسیونی پروتئین است که با اتصال ATP، هیدرولیز آن و جدایی محصول، ابتدا فسفات معدنی و در ادامه ADP، رخ می دهد (یک نگاه دقیق تر ۸-۲۳).

یک نگاه دقیق تر ۸-۲۲

همولوژی در بین میوزین های حاصل از منابع مختلف

آنالیزهای cDNA میوزین های مربوط به بسیاری از گونه ها و انواع مختلف عضلات نشان می دهند که یک شدت بسیار بالا همولوژی بین میوزین ها از منابع مختلف، به خصوص در داخل ناحیه سر، وجود دارد. همولوژی توالی در ناحیه دم قدری کمتر است، ولی بدون توجه به طول، همولوژی عملکردی با شدت بسیار بالایی وجود دارد که از حدود ۸۶ تا حدود ۱۵۰ nm برای گونه های مختلف متفاوت است. سر میوزین حاوی تقریباً نصف (حدود ۸۳۹ تا حدود ۸۵۰) ریشه های اسید آمینه موجود در ملکول کامل پستانداران است (ارتباط بالینی ۸-۲۳).

1. Essential light chain

2. Regulatory light chain

کانالوپاتی‌های یونی دریچه‌دار-لیگاندی

سه نوع مهم کانال‌های کاتیونی دریچه‌دار-ولتاژی وجود دارند: Na^+ ، Ca^{2+} و K^+ . هر کدام از اینها پروتئین‌های هتروژنوسی متشکل از تعداد متفاوتی زیرواحد‌های α و β هستند. در اغلب غشاء‌ها، این زیرواحد‌ها به طریق کم و بیش حلقوی همایش می‌یابند و یک کانال قیف-مانند در وسط زیرواحد‌های α تشکیل می‌شود. نقش زیرواحد‌های β هنوز مشخص نشده است، ولی به نظر می‌رسد که به تثبیت و یا تنظیم فعالیت زیرواحد‌های α کمک کنند.

کانال‌های دریچه‌دار-ولتاژی بافت عصبی و عضلانی، همولوژی توالی زیادی را نشان می‌دهند، ولی در محل قوس‌های متصل‌کننده کمتر حفظ شده می‌باشند. یک اثر مشترک جهش در کانال‌های Na^+ ، ضعف عضلانی

ناهنجاری

فلج دوره‌ای هیپرکالمیک

خصوصیات بالینی بی‌همتا

القاء توسط استراحت بعد از

فعالیت یا خوردن Na^+

میوتونی ناسی از سرما

میوتونی دائم

پارامیوتونی مادرزادی

میوتونی کانال سدیم

www.Lehninger.ir

کاردیومیوپاتی‌های هیپرتروفیک خانوادگی و جهش در پروتئین‌های عضلانی

کاردیومیوپاتی‌های هیپرتروفیک با بزرگی / ضخیمی بطن چپ و یا راست مشخص می‌شود. در اثر این شرایط احتمال آریتمی و مرگ زودرس وجود دارد. کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک خانوادگی از جهش‌هایی در ژن‌هایی حاصل می‌شوند که زنجیر سنگین میوزین β ، زنجیر سبک تنظیمی میوزین بطنی، تروپونین T قلبی، تروپونین I قلبی، α -تروپومیزین، و پروتئین C اتصال به میوزین قلبی را کد می‌کنند. برخی از این ژن‌ها ایزوفرم‌هایی را بیان می‌کنند

که ممکن است تنها در یافت قلب بیان شوند. لذا برخی اثرات در انواع دیگر عضلات مشاهده نمی‌گردند. جهش‌ها می‌توانند ساختمان و عملکرد سارکومر را تغییر داده و منجر به تغییراتی در عملکرد قلب شوند. تغییر در عملکرد قلب ممکن است شامل کاهش در نیروی حاصل از تعامل میوزین-اکتین، لنگراندازی معیوب میوزین (پروتئین C) در داخل سارکومر و یا تداخل با هر کدام از فعالیت‌های تروپومیزین و زیرواحد‌های تروپونین باشد.

اکتین، تروپومیزین و تروپونین، پروتئین‌های فیلمان نازک هستند

اکتین پروتئین اصلی فیلمان‌های نازک است و حدود ۲۵-۲۰٪ پروتئین عضله را شامل می‌شود. اکتین به صورت یک پروتئین گلوبولی ۴۲ kDa به نام اکتین-G سنتز می‌شود که تجمع یافته تا تولید اکتین فیبری یا اکتین-F کند (شکل ۲۸k-۲۳ را ببینید). بیش از ۹۰٪

جدول ۸-۲۳ • خلاصه‌ای از تفاوت‌های اسید آمینه‌ای در بین اکتین عضله صاف سنگدان مرغ، اکتین عضله اسکلتی، و اکتین قلب گاو

تعداد ریشه							نوع اکتین
۳۵۷	۲۹۸	۸۹	۱۷	۳	۶	۱	عضله اسکلتی ^a
Thr	Met	Thr	Val	Asp	Glu	Asp	
Ser	leu			Glu	Asp		عضله قلب ^b
Ser	leu	Ser	Cys	Glu		عدم وجود	عضله صاف ^c

^a از عضله اسکلتی خرگوش، گاو و مرغ.

^b از عضله قلب گاو.

^c از سنگدان مرغ.

توالی اسید آمینه‌ای اکتین در بین انواع مختلف گونه‌ها حفظ شده می‌باشد (جدول ۸-۲۳). در مورد این مثال‌ها، تفاوت‌ها در حدود هفت موقعیت مشاهده می‌گردد. توالی‌های بیش از ۳۰ ایزوتیپ اکتین که بزرگترین آنها حاوی ۳۷۵ ریشه اسید آمینه است، نشان می‌دهد که بیش از ۳۲ ریشه جایگزین نشده است (ارتباط بالینی ۱۰-۲۳). تعداد قابل توجهی از این جایگزینی‌ها در انتهای آمینو رخ می‌دهند که اساساً محل تغییرات بعد از ترجمه در تمامی ملکول‌های اکتین است. ریشه اسید آمینوی انتهای آمینو ممکن است استیل‌ه باشد و یا قبل از کسب محصول استیل‌ه نهایی، یک یا دو بار هیدرولیز شود.

www.Lehninger.ir

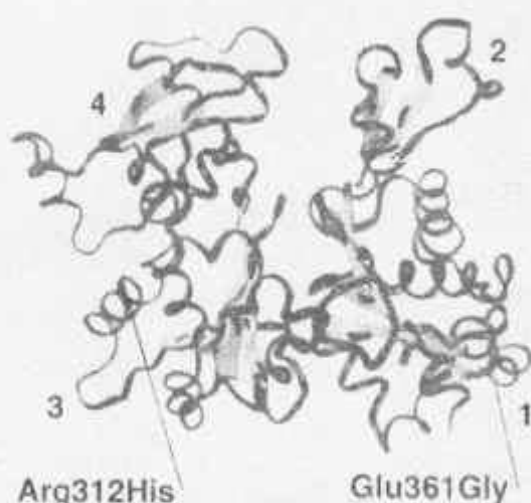


ارتباط بالینی ۱۰-۲۳

کاردیومیوپاتی اتساع‌یافته و جهش‌هایی در اکتین

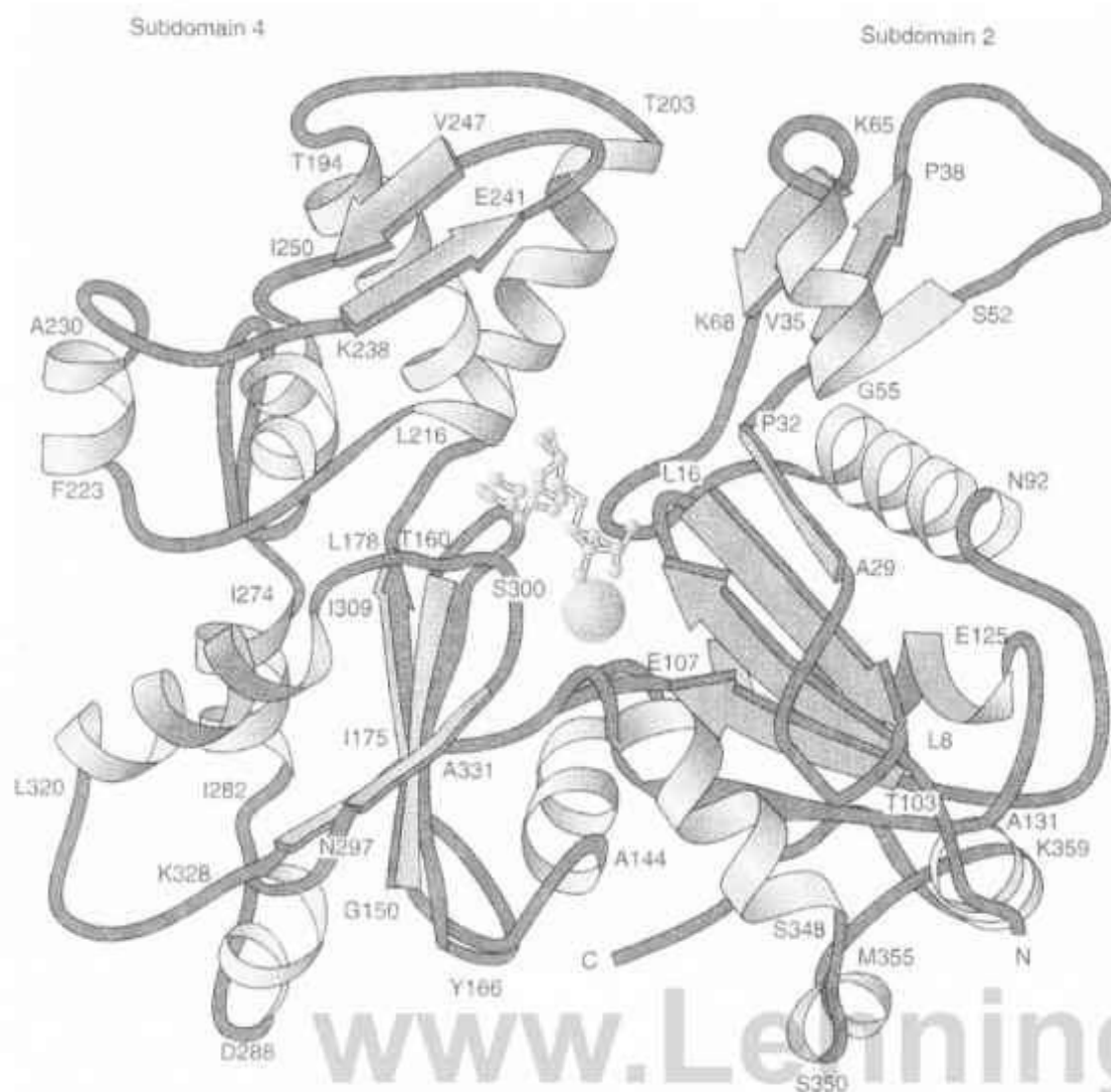
دیواره‌های نازک قلب و ناتوانی در پمپ مؤثر خون از مشخصه‌های کاردیومیوپاتی اتساع‌یافته^۱ می‌باشند. نقص در اکتین می‌تواند یکی از علت‌های ژنتیکی این حالت باشد. با وجود اینکه توالی اسید آمینه‌ای اکتین شدیداً حفظ شده می‌باشد، چندین ایزوفرم وجود دارند که توسط ژن‌های مختلف بیان می‌شوند؛ پنج مورد از شش ژن در میوسیت‌های اسکلتی و قلبی بیان می‌شوند. در میوسیت‌های قلبی بالغین، حدود ۸۰٪ اکتین از بیان ایزوفرم‌های اختصاصی قلبی حاصل می‌شوند. جهش در نواحی ثابت این ایزوفرم‌های قلبی می‌تواند اثرات جدی بر سلامتی داشته باشند. یک جایگزینی تک اسید آمینه‌ای ارثی (ادامه را ببینید)، Arg312His در یک بیمار و Glu361Gly در بیمار دیگر، می‌تواند منجر به کاردیومیوپاتی اتساع‌یافته شود که در آن تنها درمان برای بیماری مرحله - انتهایی پیوند قلب می‌باشد.

مقایسه موقعیت این جایگزینی‌ها با ساختمان اکتین در شکل ۳۱-۲۳ نشان می‌دهد که این دو در دو ناحیه عملکردی متفاوت اکتین رخ می‌دهند.



نمایش شماتیک منومر اکتین قلبی و موقعیت جهش‌های کاردیومیوپاتی اتساع‌یافته ایدیوپاتیکی.

1. Dilated cardiomyopathy



شکل ۳۱-۲۳ ساختمان کریستالی اکتین-G که عناصر ساختمانی ثانویه را نشان می‌دهد. ADP و یک یون فلزی دوظرفیتی در شکاف بین دو دومین بزرگ‌تر نشان داده شده‌اند.

یک ساختمان کریستالی اکتین G در شکل ۳۱-۲۳ نشان داده شده است. اکتین دو دومین مجزا با اندازه تقریباً برابر دارد؛ هرچند یکی از آنها بزرگ (چپ) و دیگری کوچک (راست) نامیده می‌شود. هر کدام از این دومین‌ها دو زیردومین دارند. ریشه‌های انتهای آمینو و انتهای کربوکسیل در زیردومین ۱ دومین کوچک قرار دارند.

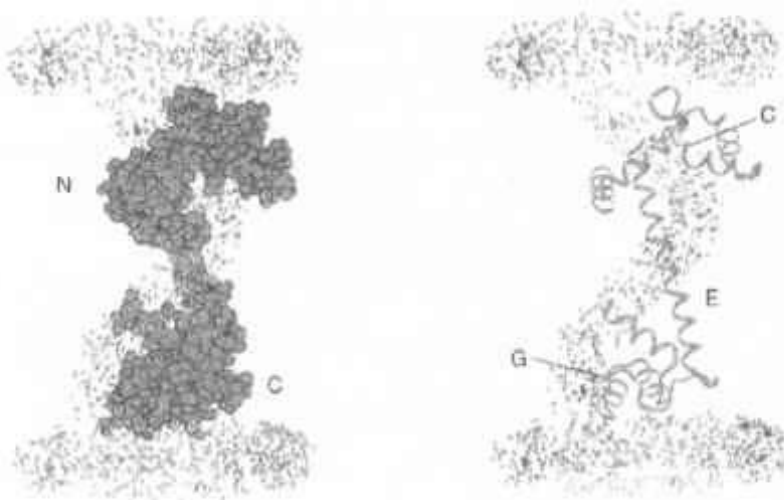
این ملکول قطیبت دارد و تجمع در جهت تولید اکتین-F تنها از یک انتها امکانپذیر است. اطلاعات کینتیکی در آزمایشگاه نشان می‌دهند که جهت ترجیحی تجمع با افزودن منومرها به انتهای بزرگ ملکول می‌باشد و سرعت افزودن به این انتها تحت کنترل انتشار قرار دارد، یعنی با سرعتی که منومر می‌تواند به آن انتها انتشار یابد. هر اکتین-G حاوی یک جایگاه اتصال اختصاصی بین دو دومین اصلی برای ATP و یک یون فلزی دوظرفیتی، Mg^{2+} است، ولی Ca^{2+} با Mg^{2+} برای همین جایگاه رقابت می‌کند. کمپلکس $G-actin-ATP-Mg^{2+}$ برای ایجاد اکتین-F سریع‌تر تجمع می‌یابد. زیردومین‌های ۱ و ۲ ملکول‌های اکتین-G موجود در اکتین-F در خارج و در محل جایگاه‌های اتصال میوزین قرار دارند. شکل کونفورماسیونی اکتین-F مارپیچی است. نگاه به اکتین-F ممکن

است به دو صورت باشد: (۱) یک مارپیچ تک-رشته چپ‌گردان تک-آغاز^۱ با چرخش منورها به اندازه حدود 166° با یک افزایش طول 27.5 \AA یا (۲) یک مارپیچ دو-رشته راست‌گردان دو-آغاز^۲ با یک گام^۳ حدود $350-380 \text{ \AA}$.

β -اکتینین به اکتین-F اتصال یافته و به محدودیت طول فیلمان‌های نازک کمک می‌کند. α -اکتینین همودیمری از زیرواحدهای 90 تا 110 kDa است که به منورهای اکتینی مجاور اکتین-F در موقعیت‌های $86-117$ یکی و $350-375$ دیگری اتصال یافته و سبب تقویت فیبر می‌شود. لنگراندازی فیلمان اکتین به دیسک Z نیز کمک می‌کند. پروتئین‌های اصلی دیگر همراه با فیلمان نازک شامل تروپومیوزین و تروپونین می‌باشند. تروپومیوزین یک پروتئین میله‌ای شکل متشکل از دو زیرواحد غیرمشابه است که هر کدام از آنها حدود 35 kDa دارد. تروپومیوزین تجمعاتی را با کونفگوراسیون سر به دم ایجاد می‌کند. تروپومیوزین در سرتاسر طول خود به شکل قابل انعطافی با فیلمان نازک در تعامل است. این پروتئین در داخل شیار همایش مارپیچی منورهای اکتینی اکتین-F قرار می‌گیرد. هر ملکول تروپومیوزین با حدود هفت منور اکتینی بین زیردومین یک و سه تعامل می‌کند. تروپومیوزین به تثبیت فیلمان نازک کمک می‌کند و پیام‌های تغییر کونفورماسیونی را به اجزاء دیگر فیلمان نازک در زمان اتصال Ca^{2+} به تروپونینی انتقال می‌دهد که خود به تروپومیوزین متصل است.

تروپونین متشکل از سه زیرواحد غیرمشابه می‌باشد که به صورت TnC ، TnI و TnT نشان داده شده و به ترتیب جرم ملکولی آنها برابر 18 ، 23 و 37 kDa می‌باشد. زیرواحد TnT به تروپومیوزین اتصال می‌یابد. زیرواحد TnI مانع اتصال اکتین به میوزین می‌شود. زیرواحد TnC یک پروتئین کالמודولین مانند است که به Ca^{2+} اتصال می‌یابد.

ساختمان سه-بعدی TnC نشان می‌دهد که یک شکل دمبلی و بسیار شبیه به کالמודولین دارد. یک مدل ساختمانی کمپلکس TnC-TnI اشباع از کلسیم در شکل $23-22$ نشان داده شده است. زیرواحد TnI در نواحی مرکزی TnC به صورت یک فنر مارپیچی قرار گرفته و کلاهک‌هایی را بر روی هر انتها به وجود می‌آورد. در هنگام اشباع کامل TnC با Ca^{2+} ، نواحی کلاهک TnI در تماس نزدیک با TnC قرار دارند. TnC حاوی چهار جایگاه اتصال به یون فلزی دوظرفیتی است. دو جایگاه در ناحیه انتهای کربوکسیل قرار داشته و تمایل بالایی برای یون‌های کلسیم دارند (K_D حدود 10^{-7} M) و تصور می‌رود همیشه توسط یون‌های فلزی دوظرفیتی (Ca^{2+} یا Mg^{2+}) اشغال می‌شوند، زیرا غلظت این یون‌ها در سلول‌های در حال استراحت در حدود بزرگی K_D می‌باشد. تحت شرایط استراحت، TnI کونفورماسیونی دارد که مانع جهت‌گیری مناسب تروپومیوزین شده و مانع اتصال میوزین به اکتین و بنابراین مانع انقباض می‌گردد. به دنبال تحریک، غلظت یون کلسیم به حدود 10^{-5} M افزایش یافته که به اندازه کافی برای اتصال به جایگاه‌های



شکل ۳۲-۲۳ مدل بهترین - انطباق برای کمپلکس $TnC - TnI - 4Ca^{2+}$. یک مدل برای کمپلکس $4Ca^{2+} - TnC - TnI$ براساس مطالعات تفرق - توترونی نشان داده شده با دوتریوم و تنوع کاتراست. (راست) نمایی از مسیر ماریجی TnI (عبورهای سبز) که در اطراف $4Ca^{2+} - TnC$ می پیچید که خود به شکل مسیر اسکلت کربن α (نوار قرمز) نشان داده شده است. ماریجی های E, C و G نشان داده شده اند. (چپ) همان نما که در آن $4Ca^{2+} - TnC$ به شکل مدل CPK نشان داده شده است.

موجود در ناحیه انتهای آمینوی TnC بالا می باشد. حال TnI ترجیحاً به TnC در یک کونفورماسیون ساختمان کلاهیک دار اتصال می یابد که در شکل ۳۲-۲۳ نشان داده شده است. این اتصال سبب حرکت تروپومیزین شده و جایگاه های اتصال به میوزین بر روی اکتین در معرض قرار می گیرند. ماهیت تعامل تروپومیزین با اکتین این امکان را فراهم می سازد که انعطاف پذیری سبب تغییر کونفورماسیون آن به صورت تابعی از غلظت کلسیم شود و به بسته شدن جایگاه های اتصال میوزین بر روی اکتین در حضور غلظت پایین Ca^{2+} کمک می کند (ارتباط بالینی ۱۱-۲۳).

شکل ۲۸-۲۳ به طور شماتیک بوش عرضی از یک سارکومر و آرایش نسبی فیلمان های نازک و ضخیم را نشان می دهد. شش فیلمان نازک هر فیلمان ضخیم را احاطه می کنند.

ارتباط بالینی ۱۱-۲۳

زیرواحدهای تروپونین به عنوان نشانگرهایی برای آنفارکتوس میوکارد

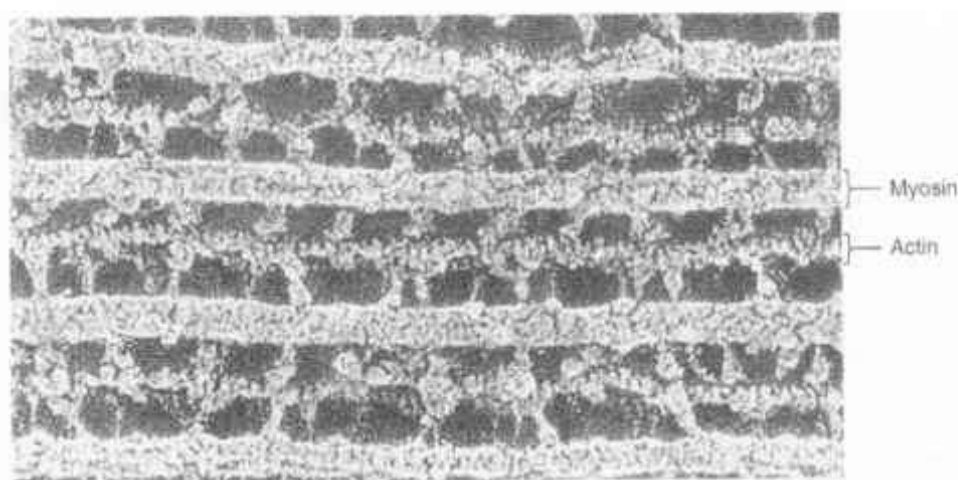
میوکارد نیست.

دو ایزوفرم TnT قلبی، شامل TnT_1 و TnT_2 ، در بافت قلبی افراد بالغ وجود دارند و دو ایزوفرم دیگر در بافت قلب جنین یافت می شوند. این ایزوفرم ها از اسپلیسینگ متفاوت mRNA حاصل می شوند. مقادیر TnT_2 ظرف چهار ساعت از آنفارکتوس حاد میوکارد افزایش یافته و تا چهارده روز بالا باقی می ماند. TnT_2 سرمی برای تشخیص آنفارکتوس میوکارد ۱۰۰٪ حساسیت و ۹۵٪ ویژگی دارد. آزمون TnT_2 برای جستجوی آنفارکتوس میوکارد حاد مورد استفاده قرار می گیرد. در بیمارانی که به دلایل دیگر در بیمارستان بستری شده اند یا در حداقل ۵ میلیون از افرادی که برای حملات درد سینه به پزشک مراجعه می کنند، آنفارکت های میوکارد یا تشخیص داده نمی شوند و یا اشتباه تشخیص داده می شوند. این آزمایش به اندازه کافی برای تشخیص حوادث میوکارد در بیماران اختصاصی است و به پزشک برای درمان مناسب آنها کمک می کند.

تروپونین متشکل از سه زیرواحد (TnC و TnI , TnT) است و هر کدام از آنها توسط بیش از یک ژن بیان می شوند. دو ژن کدکننده TnI عضله اسکلتی و یک ژن کدکننده برای عضله اسکلتی آهسته و یک ژن کدکننده برای TnI عضله قلب وجود دارد. ژن هایی که TnT را کد می کنند، الگوی انتشاری یکسانی دارند. به نظر می رسد ژن شکل قلبی TnI برای بافت قلب اختصاصی است. دو ژن TnC را کد می کنند، ولی این عمل تنها در بافت قلب انجام می شود.

طول شکل قلبی TnI در انسان حدود ۳۱ اسید آمینه بلندتر از شکل عضله اسکلتی است. مقادیر سرمی TnI ظرف ۴ ساعت از آنفارکتوس میوکارد حاد افزایش یافته و در حدود ۶۸٪ بیماران مورد آزمایش، تا حدود هفت روز بالا باقی می ماند. بعد از آسیب حاد عضلات اسکلتی، تقریباً ۲۵٪ یک گروه از بیماران یک افزایش مختصر را در شکل قلبی TnI نشان می دهند که مطرح می نماید TnI یک آزمایش خوب و حساس برای آنفارکتوس

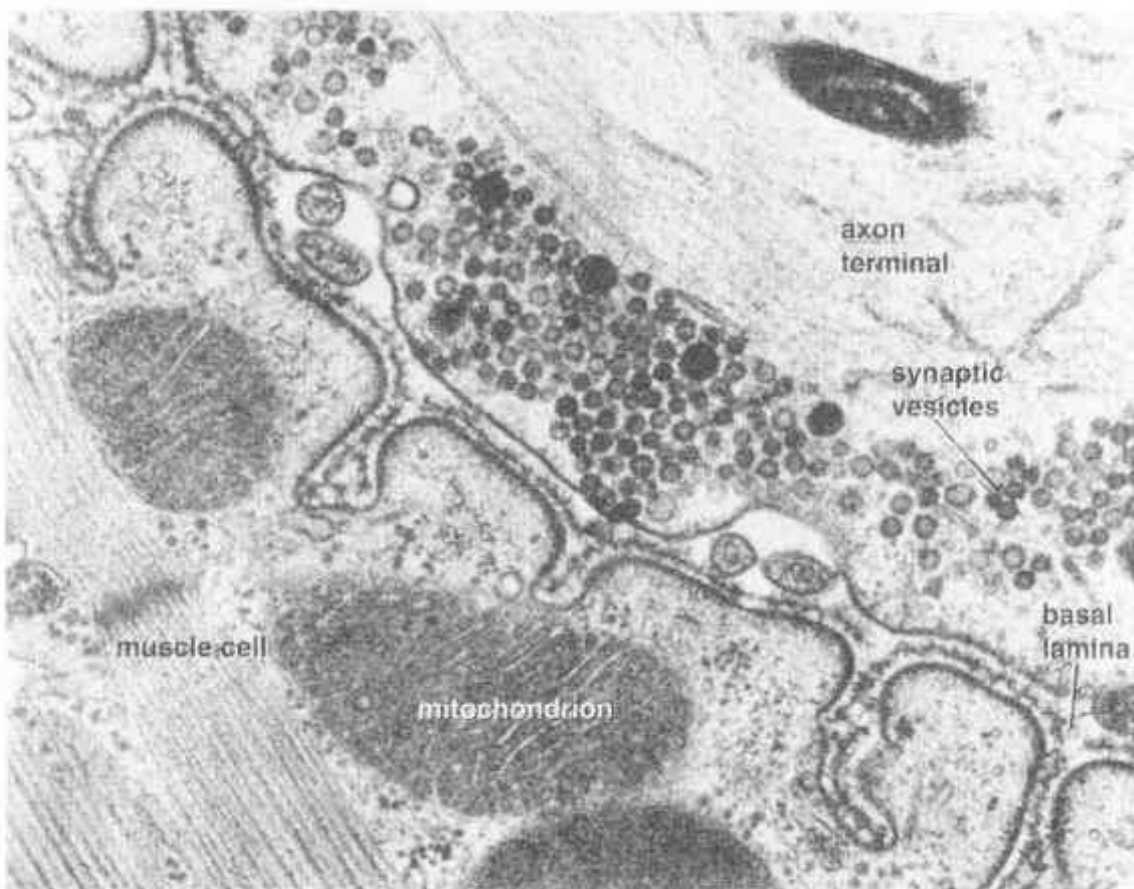
شکل ۲۳-۳۳ یک میکروگراف الکترونی پل‌های-
عرضی اکتین-میوزین در یک عضله پروازی مخطط
حشره.



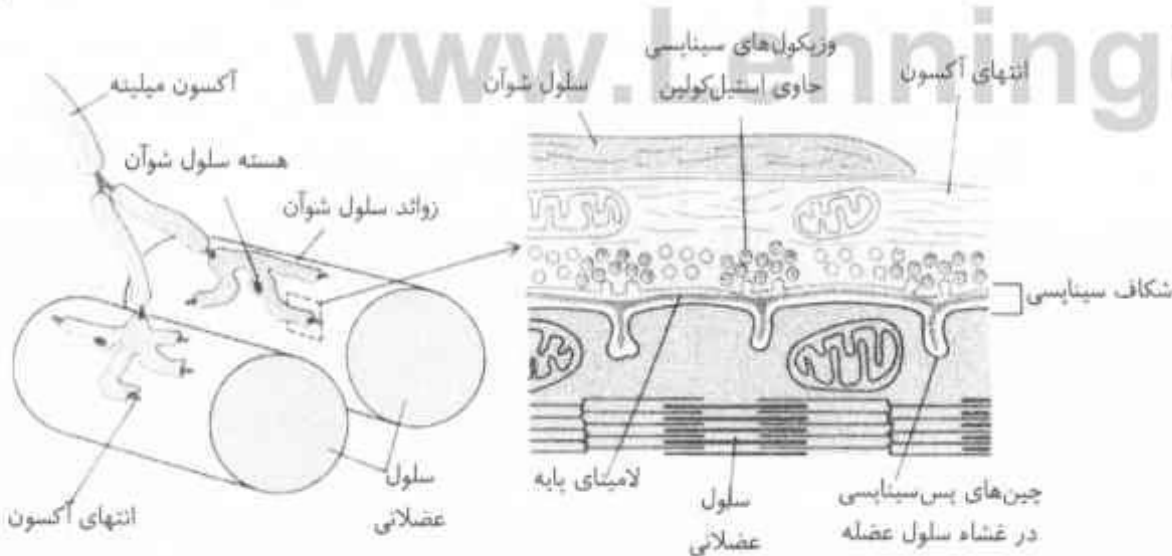
این آرایش و انعطاف‌پذیری گروه‌های سر میوزین این امکان را فراهم می‌سازد که هر فیلمان ضخیم با فیلمان‌های نازک متعددی در تعامل باشد. وقتی پل‌های عرضی بین فیلمان‌های ضخیم و نازک برقرار می‌شود، آنها این کار را با الگوهایی انجام می‌دهند که با حالت نشان داده شده در میکروگراف الکترونی شکل ۲۳-۳۳ سازگار است. این یک نمایش دو-بعدی از فیلمان‌های ضخیم در حال تعامل با دو فیلمان نازک می‌باشد.

انقباض عضله اسکلتی

انقباض عضله اسکلتی با تحریک یک نورون حرکتی و انتشار پتانسیل عمل تا محل اتصال عصب-عضله آغاز می‌شود (شکل ۲۳-۳۴). با توجه به بحث انتقال عصبی در قسمت ابتدایی این فصل (ص ۱۲۵۹)، وقتی موج عصبی به محل اتصال عصب-عضله می‌رسد، کانال‌های Ca^{2+} در نورون پیش‌سیناپسی باز شده و Ca^{2+} از طریق این کانال‌ها وارد شده و فرایند آزادسازی استیل‌کولین به داخل محل اتصال عصب-عضله را آغاز می‌کند (ارتباط بالینی ۱-۲۳ را ببینید). با ورود به داخل محل اتصال عصب-عضله، استیل‌کولین به گیرنده‌های (دریچه‌دار-لیگاندی) موجود در سمت عضلانی محل اتصال متصل شده و موجی را به وجود می‌آورد که در طول سارکولم، از طریق توبول‌های T ، تا کیسه‌های شبکه سارکوپلاسمی حرکت می‌کند. Ca^{2+} به داخل سیتوزول (سارکوپلاسم) سارکومر آزاد شده که نتیجه آن افزایش غلظت حدود 100 برابر Ca^{2+} ، از حدود $10^{-7} M$ تا $10^{-5} M$ می‌باشد. در این غلظت بالاتر، Ca^{2+} به تروپونین اتصال می‌یابد؛ Ca^{2+} به خصوص به زیرواحدهای TnC ملکول‌های هتروتریمری تروپونین متصل می‌شود (شکل ۲۳-۳۵). اتصال Ca^{2+} به TnC سبب القاء یک تغییر کونفورماسیونی می‌شود که بر روی سایر زیرواحدهای تروپونین نیز تأثیر می‌گذارد. تغییری در کونفورماسیون TnI به وجود می‌آید و یک تغییر کونفورماسیونی نهایتاً از طریق زیرواحد TnT تروپونین به تروپومیوزین انتقال داده می‌شود. تروپومیوزین در شیار آرایش مارپیچی فیلمان اکتین- F قرار دارد. تروپومیوزین وادار به یک کونفورماسیون چرخشی می‌شود که جایگاه‌های اتصال به میوزین موجود بر روی فیلمان اکتین- F را در معرض قرار داده و امکان تعامل اکتین-میوزین را فراهم می‌سازد.



(a)



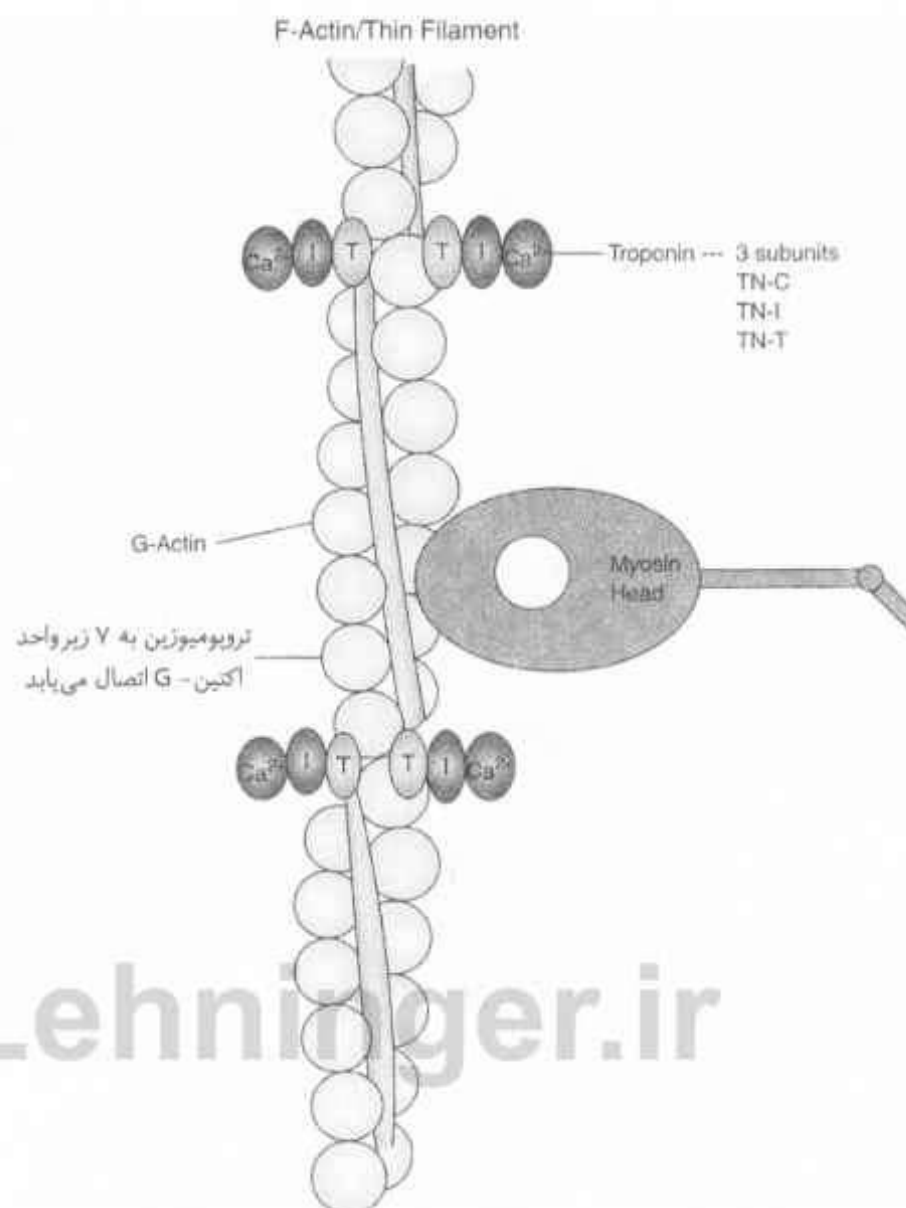
(b)

شکل ۲۳-۳۴ اتصال عصبی-عضلانی.
(a) میکروگراف الکترونی یک اتصال عصبی-عضلانی.
(b) دیاگرام شماتیک اتصال عصبی-عضلانی که در شکل (a) نشان داده شده است.

مدلی برای انقباض عضله اسکلتی

با اتصال ATP، هیدرولیز ATP و آزادسازی محصولات، گروه‌های سر میوزین متحمل تغییرات کونفورماسیونی می‌شوند. اتصال ATP منجر به بسته شدن شکاف جایگاه فعال و باز شدن شکاف ناحیه جایگاه اتصال اکتین می‌شود. هیدرولیز ATP منجر به بسته شدن شکاف ناحیه اتصال به اکتین شده که دوباره برای آزادسازی فسفات معدنی باز می‌شود (یک نگاه دقیق‌تر ۹-۲۳).

تغییرات کونفورماسیونی در میوزین که همراه با باز و بسته شدن شکاف موجود در ناحیه



شکل ۲۳-۳۵ نمایش دیاگرامی ارتباط بین سه زیر واحد تروپونین، تروپومایوزین، فیلمان اکتین و یک واحد سر میوزینی. زیر واحدهای TnC و TnI در شکل ۲۳-۳۲ نشان داده شده‌اند. این زیر واحدها از طریق TnT با تروپومایوزین تعامل می‌کنند.

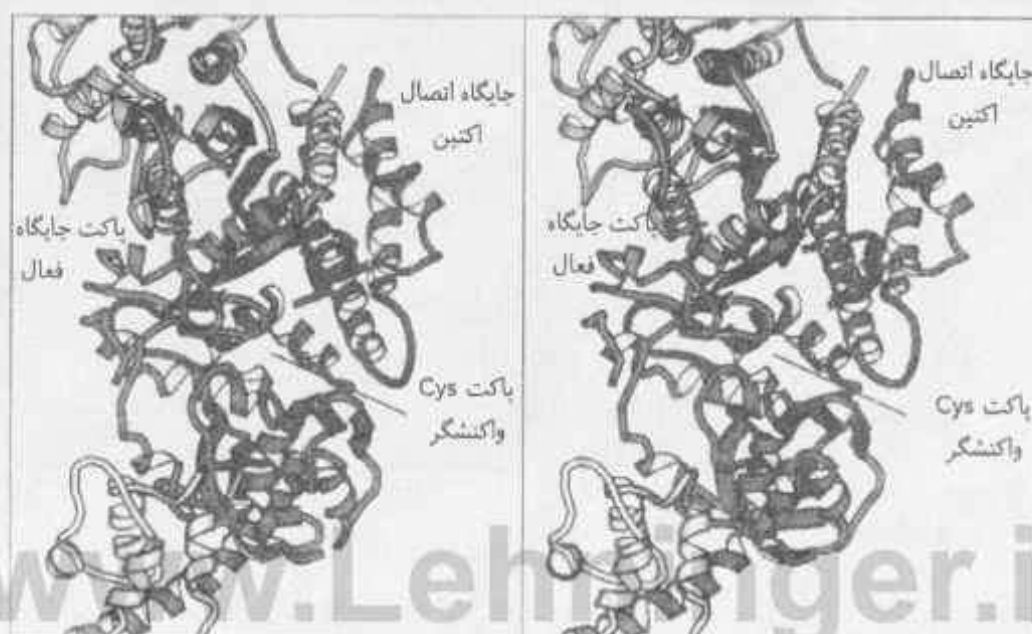
اتصال به اکتین همراه با آزادسازی فسفات معدنی (Pi) طی هیدرولیز ATP رخ می‌دهند، همراه با حرکت قدرتی^۱ می‌باشد (شکل ۲۳-۳۶). طی این فرایند، فیلمان‌های اکتین می‌توانند تا ۱۰ nm حرکت کنند. هم اکنون کونفورماسیون بسته میوزین در موقعیت اتصال به ATP و شروع چرخه دیگر قرار دارد.

واحدهای میوزینی مجزا به طریق غیرهمزمان^۲ عمل می‌کنند، احتمالاً همانند تغییر موقعیت دست‌ها بر روی طناب در مسابقه طناب‌کشی که می‌تواند نیرو را حفظ کرده یا حداکثر نیرو را ایجاد کنند. لذا وقتی برخی گروه‌های سر میوزین با تمایل بالا اتصال می‌یابند، گروه‌های دیگر تمایل پایینی دارند و این عمل اتصال، کشیدن، آزادسازی، اتصال میوزین سبب کوتاهی سارکومر به طریق نیرومندانه مقتضی می‌شود.

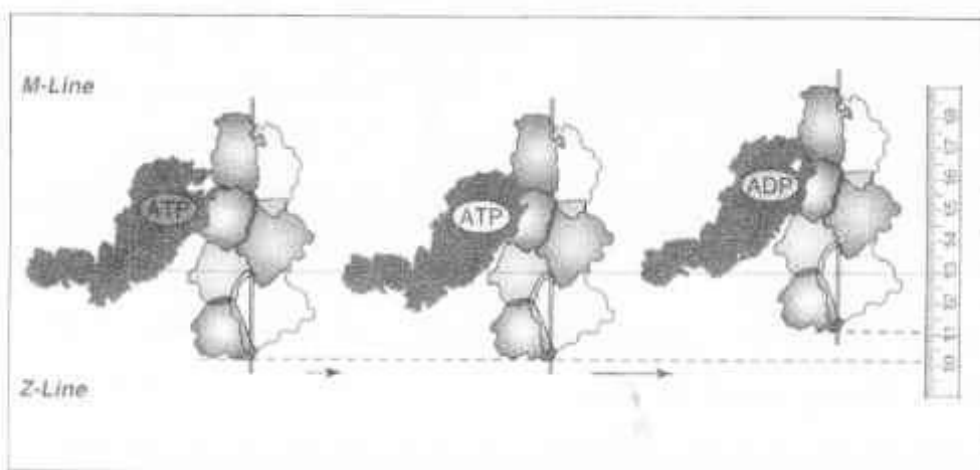
شواهد مربوط به تغییرات کونفورماسیونی بر روی آزادسازی ADP و Pi

از میوزین که پاکت سیستین واکشگر (ریشه‌های سیستینی که به طریق شیمیایی با عوامل واکشگر سیستین خارجی واکنش می‌کنند) را نشان می‌دهد، در شکل نشان داده شده است.

این تغییر کونفورماسیونی با حرکت دو مارپیچ حاوی سیستین مشخص می‌شود. فاصله بین Cys^{697} و Cys^{707} از حدود ۱۹Å تا حدود ۲۸Å متفاوت است. اتصال عرضی تجربی این دو سیستین در موقعیت نزدیک سبب بدام افتادن ADP در داخل جایگاه اتصال آن می‌شود. یک نمای فضایی



نمای فضایی میوزین که پاکتی را نشان می‌دهد که حاوی ریشه‌های سیستین واکشگر متحرک است.

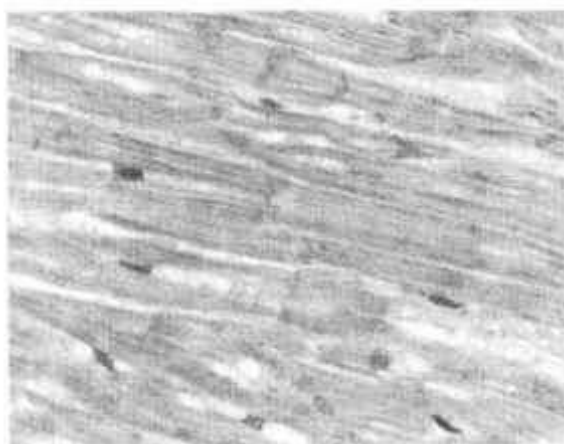


شکل ۳۶-۲۳ مدلی برای تعامل اکتین-میوزین. یک دیاگرام شماتیک که نشان می‌دهد تغییر در کونفورماسیون گروه سر میوزین و بازو می‌تواند در هنگام هیدرولیز ATP و آزادسازی فسفات معدنی، فیلمان‌های اکتین را در جهت دوری از دیسک Z بکشد.

انقباض با عمل ATPase انتقال‌دهنده Ca^{2+} (Ca^{2+} - ATPase) متوقف می‌شود (شکل ۵۵-۱۲) را ببینید) که سریعاً Ca^{2+} را از سارکومر به داخل شبکه سارکوپلاسمی پمپ می‌کند تا توسط کالسکوئسترین^۱ پنهان شود.

1. Calsequestrin

2. Sequester



شکل ۲۳-۳۷ عضله قلب. سلولهای عضله قلب مخطط هستند و از طریق دیسکهای درهم رفته با یکدیگر اتصال دارند؛ باندهای قرمز تیره عمود بر فیبرها. دیسکهای در هم رفته سه نوع اتصال غشایی دارند: چسبندگی قاسیا، چسبندگیهای ماکولا (دسموزومها)، و اتصالات شکافی. این غشاءها یک شبکه (سنسیتیوم) ایجاد می کنند که عملکرد سلولها با یکدیگر به عنوان یک واحد را تضمین می کند. نواحی تیره تر هسته هستند.



سلول عضله صاف شل شده



سلول عضله صاف منقبض شده

شکل ۲۳-۳۸ عضله صاف. (a) رنگ آمیزی بافت شناسی عضله صاف. (b) یک نمایش دیاگرامی نحوه انقباض عضله صاف در تمامی جهات.

عضله قلب: ساختمان و انقباض

عضله قلب مخطط است ولی این وضعیت وضوح کمتری نسبت به عضله اسکلتی دارد. دیاگرامی از ساختمان عضله اسکلتی در شکل ۲۳-۳۷ نشان داده شده است. عضله قلب تحت کنترل سیستم عصبی خودکار قرار دارد و انقباض آن غیرارادی است. سارکومرهای عضله قلب به طریق خطی همایش نیافته اند، بلکه منشعب بوده و از طریق اتصالات چسبنده^۱ به طور محکم در کنار یکدیگر قرار گرفته اند. این اتصالات حاصل همایش یک پروتئین ترانس ممبران، به نام کادهرین^۲ می باشد که یک پروتئین میله مانند پلیمریزه است که از عرض غشاءها یا سلولهای مجاور عبور کرده و با پروتئین دیگری به نام کاتنین^۳ تعامل می کند که به اکتین و α -اکتینین سارکومرهای مجاور اتصال می یابد.

عضله قلب با ریتمی که از یک موج تولیدی در خود قلب منشأ می گیرد، منقبض می شود. انتقال موج از طریق اتصالات شکاف دار الکترونی می باشد که امکان پیام رسانی سریع تر بین سارکومرها را فراهم می سازد. بین هر چرخه انقباضی، دوره زمانی طولانی تری نسبت به دوره زمانی مربوط به عضله اسکلتی در حالت طبیعی وجود دارد، ولی می توان با استفاده از هورمون ها و عوامل دیگر آن را تغییر داد.

مکانیسم انقباض مدل لغزش فیلمان می باشد که مستلزم تعامل میوزین-اکتینی است که در مورد عضله اسکلتی شرح داده شد. یونها و کانالهای یونی دیگر نقش بسیار مهمی در کنترل انقباض عضله قلب دارند. برخی از اینها در ارتباطات بالینی ۲۳-۹، ۲۳-۱۰، ۲۳-۱۱ و ۲۳-۱۲ شرح داده شده اند.

انقباض عضله صاف: تنظیم کلسیمی

انقباض عضله صاف عموماً آهسته تر از انقباض عضله اسکلتی است؛ ولی عضله صاف می تواند با وسعت بیشتر و در جهت های بیشتری نسبت به عضله اسکلتی منقبض شود و می تواند نیروی انقباضی بیشتری را تولید کند (شکل ۲۳-۳۸). فیلمانهای اکتین به اجسام متراکمی اتصال دارند که حاوی α -اکتینین می باشند. α -اکتینین یک پروتئین باند Z در عضله اسکلتی است که در لنگراندازی اکتین-F نیز نقش دارد. احتمالاً اجسام متراکم عضله صاف همانند خطوط Z عضله اسکلتی عمل می کنند. نسبت فیلمانهای نازک به ضخیم در عضله صاف حدود ۱:۱۵، در مقایسه با حدود ۱:۶ در عضله اسکلتی، می باشد. انقباض عضله صاف تحت اثر هورمون ها نیز قرار می گیرد. کالدمون^۴ از جمله پروتئین های دیگر درگیر در انقباض عضله صاف می باشد که عملکردی مشابه تروپونین در عضله اسکلتی دارد. کلسیم-کالمودولین به کالدمون اتصال یافته و با اثر بر آزادسازی آن از اکتین، امکان انقباض را فراهم می سازد. عضله صاف فاقد شبکه سارکوپلاسمی مشخص می باشد و Ca^{2+} مورد نیاز انقباض، از ذخایر داخلی یا از خارج سلول تأمین می شود.

1. Adheren junctions.

2. Cadherin

3. Catenin

4. Caldesmon

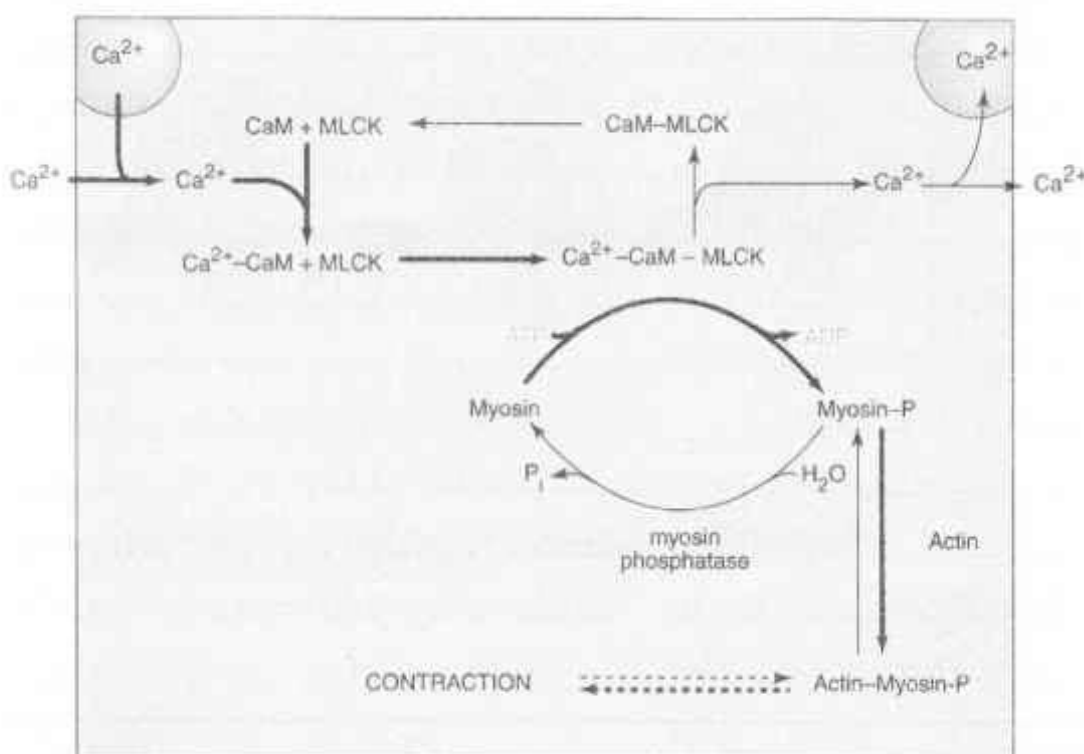
کانال‌های یونی و بیماری عضله قلب

غلظت شیمیایی مربوطه جریان می‌یابند. بازشدن کانال‌های K^+ برای خاموش‌سازی پتانسیل عمل مهم است. حالات ارثی تحت عنوان سندروم QT طولانی^۱ یا LQTS با ژن‌هایی در ارتباط هستند که بر روی کانال‌های K^+ (KVLQT1, HERG, mink) و کانال‌های Na^+ (SCN5A) اثر می‌گذارند. نقص در کانال‌های موجود در عضله قلب سبب مرگ ناگهانی می‌شود؛ این حالت به خصوص در افراد جوانی که از نظر فیزیکی فعال هستند، آنهایی که هرگز الکتروکاردیوگرام نداشته‌اند، و یا اطلاعی در خصوص LQTS خود ندارند، مشاهده می‌گردد. میزان شیوع این حالت ۱ در ۱۰,۰۰۰ است.

1. Long QT syndrome

کانال‌های یونی در ریچه‌دار - ولتاژی در عضلات قلب، همانند انواع موجود در بافت‌های دیگر، نیاز به یک زمان محدود بازیافت بعد از برانگیختن دارند. قلب به‌طور پیوسته و ریتمیک منقبض و شل می‌شود، در غیاب مشکلاتی نظیر آریتمی، فیبریلاسیون و احتمالاً مرگ، تغییر قابل‌توجهی را پیدا نمی‌کند. زمان بازیافت بین انقباضات عضله قلب بر روی الکترو-کاردیوگرام‌ها به صورت فواصل QT اندازه‌گیری می‌شوند. شروع فاز برانگیختن، بازشدن کانال‌های Na^+ برای یک مدت محدود می‌باشد. Na^+ وارد سلول شده و سبب دیپولاریزاسیون می‌شود. سپس کانال‌های K^+ باز شده تا K^+ بتواند از سلول خارج شود. هر دو این یون‌ها در جهت شیب‌های

یون‌های کلسیم نقش مهم دیگری در انقباض عضله صاف دارند. مکانیسمی برای تنظیم کلسیمی انقباض عضله صاف در شکل ۲۳-۳۹ نشان داده شده است. برخی عناصر کلیدی این مکانیسم عبارتند از: (۱) آزادسازی Ca^{2+} از ذخایر داخل سلولی یا افزایش جریان در عرض غشاء پلاسمایی، (۲) تشکیل یک کمپلکس Ca^{2+} - CaM بستگی به غلظت داخل سلولی Ca^{2+} دارد، (۳) یک کمپلکس Ca^{2+} - کالمودولین (CaM) سبب فعال‌سازی کیناز زنجیر سبک میوزین (MLCK) می‌شود، (۴) زنجیر سبک میوزین توسط MLCK فسفریله می‌شود، (۵) یک زنجیر سبک میوزین فسفریله سبب تحریک Mg^{2+} - ATPase



شکل ۲۳-۳۹ یک نمایش شماتیک مکانیسم تنظیم انقباض عضله صاف. پیکان‌های ضخیم مسیر ایجاد کشش و پیکان‌های نازک مسیر رهایی از کشش را نشان می‌دهند. بیشترین فعالیت Mg^{2+} - ATPase در کمپلکس اکتین-میوزین-P وجود دارد. مخفف‌ها: CaM: کالمودولین؛ و MLCK: کیناز زنجیر سبک میوزین.

میوزین می‌شود که انرژی مورد نیاز برای فرایند انقباضی را فراهم می‌کند، و (۶) انقباض توسط یک میوزین فسفاتاز و یا انتقال Ca^{2+} به خارج سلول، متوقف شده یا کاهش می‌یابد. مراحل بیوشیمیایی بسیار بیشتری در تنظیم انقباض عضله صاف نقش دارند، مراحل می‌توانند توسط هورمون‌ها و عوامل دیگری نظیر NO و cGMP تنظیم شوند. این تعاملات متنوع این قابلیت را به عضلات صاف می‌دهند که بتوانند درجات مختلف کشش را ایجاد نموده و آن را برای دوره‌های زمانی طولانی حفظ کنند.

ذخایر انرژی انقباض عضلانی

در عضله طبیعی، به دلیل افزایش فعالیت متابولیک و اعمال کراتین فسفوکیناز و آدنیلات کیناز، غلظت ATP حتی طی فعالیت شدید نسبتاً ثابت باقی می‌ماند. کراتین فسفوکیناز انتقال فسفات از فسفوکراتین به ADP را به طریقی کاتالیز می‌کند که از نظر انرژی مساعد است.



وقتی فعالیت متابولیکی برای رفع نیاز به ATP کافی نباشد، کراتین فسفوکیناز به حفظ مقادیر سلولی نسبتاً ثابت کمک می‌کند. آدنیلات کیناز راه دیگری برای تولید ATP می‌باشد که واکنش زیر را کاتالیز می‌کند



واضح‌ترین نتیجه فیزیولوژیک تخلیه ATP، ایجاد یک حالت سختی^۱ می‌باشد. اثرات تخلیه ATP عبارتند از (۱) غلظت Ca^{2+} داخل سلولی دیگر تحت کنترل قرار ندارد و (۲) میوزین منحصراً به شکل کمپلکس میوزین-ADP و متصل به اکتین باقی می‌ماند، حالتی که به آن جمود نعشی^۲ گفته می‌شود. بیاد دارید که ATP برای تفکیک کمپلکس اکتین-میوزین مورد نیاز می‌باشد.

کلاس‌های دیگر میوزین‌ها و موتورهای ملکولی

در ژنوم انسان، هجده کلاس میوزین مورد شناسایی قرار گرفته است. اینها معمولاً به صورت میوزین- و به دنبال آن اعداد رومی I تا XVIII نوشته می‌شوند. میوزین‌های اسکلتی، قلبی و عضله صاف همگی در کلاس II قرار دارند و عناوین ژنی MYH1 تا MYH8 را برای اسکلتی یا قلبی و MYH11 را برای عضله صاف دارند. در کلاس II همچنین چندین میوزین غیرعضله‌ای وجود دارد.

1. Rigor

2. Rigor mortis



جهش‌های مؤثر بر ایجاد رنگدانه: آیا یک ارتباط موتور ملکولی وجود دارد؟

گرانول‌های سیتوپلاسمی مشخص می‌شود. موی انسان‌ها و حیوانات مبتلا به این حالت، کمبود رنگدانه را دارد. گرانول‌های داخل سلولی ملانین از نظر اندازه متفاوت بوده و ممکن است فوق‌العاده بزرگ شوند. برخی تظاهرات این حالت، شباهت‌هایی را با مکانیسم سندروم ال‌جالده مطرح می‌کنند.

سندروم ال‌جالده^۱ با موی نقره‌ای و اختلال شدید در عملکرد سیستم عصبی مرکزی مشخص می‌شود. گرانول‌های بزرگ ملانین انتشار غیریکنواختی در تنه مو دارند و ممکن است ملانوسیت‌ها و ملانوزوم‌های غیرطبیعی در فیبرویلاست‌ها یافت شوند. این مشاهدات مطرح می‌کنند که احتمالاً نقصی در مکانیسم‌های حرکت و توزیع آنها وجود دارد.

1. Elejalde syndrome

2. Chediak-Higashi syndrome

سندروم شدیاک-هیگاشی^۲ با بزرگی لیزوزوم‌ها، ملانوزوم‌ها و سایر

میوزین‌های غیرمتداول و عملکرد آنها

آنالیز ژنوم انسانی نشان می‌دهد که بیش از ۳۰-۲۰ ژن میوزین و یا میوزین-مانند وجود دارد. عملکرد برخی از محصولات این ژن‌ها شناخته شده بوده و در اینجا فهرست می‌شوند، زیرا احتمال دارد در برخی بیماری‌ها نقش داشته باشند (ارتباط بالینی ۱۳-۲۳).

میوزین I یک پروتئین حرکتی با جرم ملکولی پایین است که با غشاءهای سلولی در ارتباط می‌باشد. این میوزین یک بخش دمی غنی از ریشه‌های اسید آمینه بازی دارد و می‌تواند به فسفولیپیدهای آنیونی پیوندد. یک دومین بخش دمی وجود دارد که غنی از گلیسین، پرولین، و آلانین (دومین GPA) است که اتصال به اکتین را تسهیل می‌کند. این دم همچنین یک دومین SH3^۱ دارد که تعاملات پروتئین-پروتئین را وساطت می‌کند. دومین‌های SH3 پپتیدهایی را انتخاب می‌کنند که موتیف مشترک LXXRPLX ψ P را دارند که در آن ψ یک ریشه آلفاتیك است. به نظر می‌رسد این کلاس میوزین‌ها در تعاملات غشاء-غشاء نقش داشته و در حاشیه‌های بررسی روده باریک فعالیت دارند. اینها همچنین ممکن است در انتقال/حرکت وزیکول‌های مشتق از گلژی نقش داشته باشند. اینها چندین موتیف IQ در ناحیه گردنی در نزدیکی سر را دارند که تعامل با ملکول‌های کالمودولین-مانند و تنظیم توسط آنها را مطرح می‌کند.

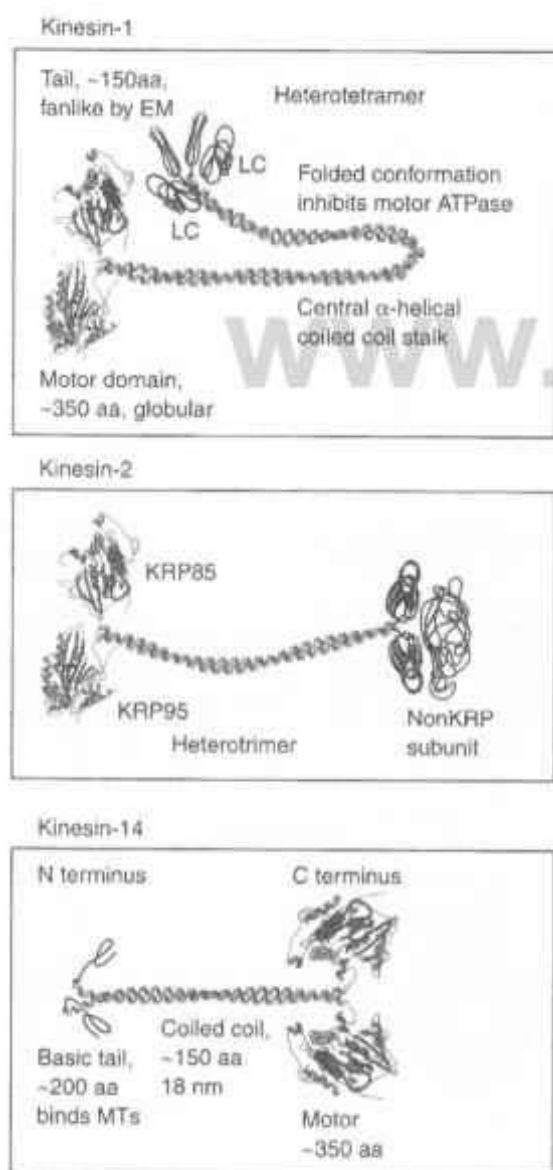
میوزین V در انتقال اندامک‌هایی نظیر وزیکول‌های سیناپسی، ملانوزوم‌ها، واکونل‌ها و mRNA نقش دارد. این میوزین یک ناحیه گردنی امتدادیافته و یک دم با انتهاهای گلوبولی دارد که امکان دیمریزاسیون، ولی نه تشکیل فیلمان، را فراهم می‌سازند. زنجیرهای سبک میوزین V از خانواده دسته EF بوده و به یک موتیف IQ با تکرار تغییر یافته (IQXXRGGXXR) اتصال می‌یابد. بار این میوزین به ناحیه دمی متصل می‌شود. میوزین V در تمامی نورون‌های مغزی یافت شده و برای انتقال ملانوزوم لازم می‌باشد. جهش در میوزین V همراه با اختلال در عملکرد عصبی و از دست رفتن رنگدانه‌ها به خصوص در مو می‌باشد. همانند برخی

کینزین‌ها، میوزین V در حرکت خود حالت پیشروندگی را نشان می‌دهد و در طول یک فیبر اکتینی، گام‌هایی^۱ به طول حدود ۳۶ nm برمی‌دارد. سرعت حرکت میوزین V محدود به جدایی ADP و اتصال ATP می‌باشد که سبب جدایی سر آویخته شده میوزین V از اکتین می‌شود. میوزین VI در اکثر سلول‌ها و بافت‌ها بیان می‌شود. ناحیه گردنی امتداد یافته بوده و حاوی یک ناحیه اتصال به کالمودولین (موتیف IQ) در هر سر است. میوزین VI یک ملکول دیمری با یک دم فنی شده است که دو انتهای گلوبولی (یکی برای هر مونمر) دارد. نقص در ژن این پروتئین سبب مشکلات شنوایی می‌شود که با نقص‌هایی در حرکت موهای موجود در گوش داخلی مرتبط می‌باشد. برخلاف بحث‌های قبلی، این میوزین می‌تواند در هر جهتی حرکت کند.

کینزین‌ها

کینزین‌ها موتورهای ملکولی میکروتوبول-محور هستند. اینها همانند برخی انواع میوزین‌ها تولید فیلمان نمی‌کنند، ولی به طریق مشابه موتورهای میوزینی اکتین-محور، از طریق ایجاد تغییرات کونفورماسیونی ناشی از اتصال و هیدرولیز ATP سبب حرکت می‌شوند. نواحی دومی کینزین‌ها دارای یک ساختمان مرکزی مشابه و یک شدت بسیار بالای همپوشانی ساختمان دوم، به خصوص در نواحی احاطه‌کننده دومن‌های کاتالیتیک، با میوزین هستند. چندین ناحیه موجود در این هسته مرکزی دارای عناصر ساختمانی دوم کاملاً همپوشان هستند، ولی مجاور نبوده و توسط تعداد متفاوتی از ریشه‌های اسید آمینه از یکدیگر جدا می‌باشند. دومن‌های موتوری کینزین‌ها کوچکتر از میوزین‌ها هستند. یکی از فعالیت‌های اصلی این پروتئین‌های موتوری، اثر بر حرکت بار داخل سلولی می‌باشد: وزیکول‌ها، اندامک‌ها، پروتئین‌های دستگاه میتوز، کروموزوم‌ها، mRNA، پروتئین‌ها و سایر اجزاء تشکیل دهنده سلول. ۱۴ کلاس کینزین وجود دارد. ساختمان برخی از آنها شناخته شده می‌باشد. عناصر ساختمانی حداقل چند کینزین در شکل ۲۳-۴۰ نشان داده شده است و اینها برخی تنوع‌های ساختمانی این کلاس موتورهای ملکولی را نشان می‌دهند. کینزین‌ها در گونه‌های مختلفی یافت شده‌اند و برخی از فعالیت‌های آنها در انسان از آنالیز و جهش‌های القاء شده در این پروتئین‌ها و در گونه‌های حیوانی دیگر استنباط شده است. در اکثر موارد، کینزین‌ها بار را به سمت انتهای به‌علاوه^۲ میکروتوبول‌ها حرکت می‌دهند.

کینزین-۱ موتوری برای انتقال آکسونی سریع (ص ۱۲۶۳) می‌باشد. از میان بارهایی که این موتور انتقال می‌دهد، می‌توان به وزیکول‌های حاوی پروتئین‌هایی نظیر انواع تولیدکننده کانال‌های یونی در طول آکسون طی نمو، پروتئین‌های وزیکول سیناپسی، و آنهایی که در انتهای آکسونی با آنها تعامل می‌کنند نظیر سینتاکسین و سیناپتوتگمین، اشاره نمود. این کینزین منحصراً در بافت عصبی انسان بیان می‌شود. جهش‌های کینزین-۱ ممکن است منجر به نقص‌هایی در انسان شوند که با علائم متنوعی نمایان می‌گردند.



شکل ۲۳-۴۰ ساختمان‌های کینزین. ساختمان‌های کینزین-۱، کینزین-۲ و کینزین-۱۴ نشان داده شده‌اند.

کینزین-۲ در حرکت‌های مرتبط با غشاء در آکسون‌ها، آکسونوم‌ها، و ملانوفورها نقش دارد. نشان داده شده که این کینزین در انتشار ملانوزوم‌ها در ملانوفورهای ماهی نقش دارد. کینزین-۲ در انسان یافت نشده است، ولی بیماری‌های انسانی وجود دارند که با کمبود انتشار و یا حرکت گرانول‌های حاوی ملانین ارتباط دارند، نقصی که ممکن است در انسان بیشتر با نقص در میوزین-۷ ارتباط داشته باشد.

کینزین-۴ با حفظ دوقطبیّت دوک^۱ و حرکت کروموزوم‌ها به صفحه متافاز ارتباط دارد. **کینزین-۵** با دستگاه میتوز تقسیم سلولی ارتباط دارد و در جداسازی سانترومرها و جسم قطبی دوک شرکت می‌کند.

کینزین-۶ طی تلوفاژ در جسم میانی دوکی^۱ وجود دارد و تصور می‌رود لغزش فیبرهای دوک در مراحل آخر آنافاز را وساطت کند که ممکن است برای طولی سازی دوک و جداسازی کروموزوم‌ها لازم باشد.

کینزین-۷ نیز با کروموزوم ارتباط داشته و یک ارتباط مستقیم بین کروموزوم‌ها و میکروتوبول‌های دوک برقرار می‌کند.

کینزین-۱۳ نیز یک کینزین کروموزومی است که احتمالاً در حرکت میتوتیک کروموزوم نقش دارد.

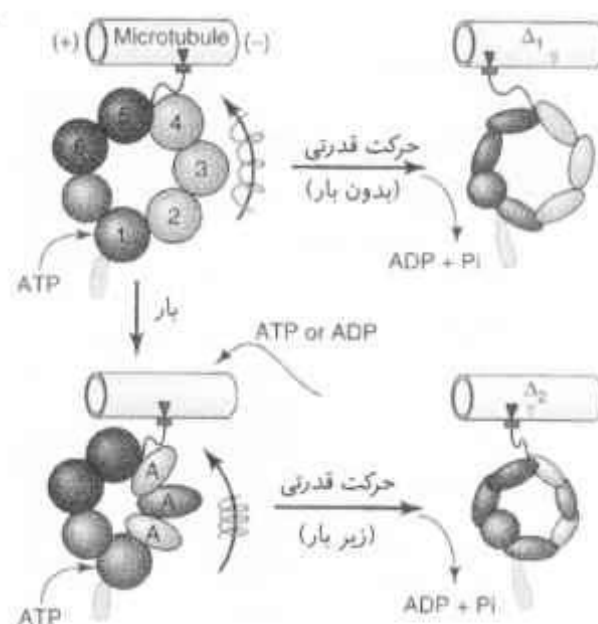
کینزین-۱۴ از جمله موتورهای انتها-متها^۳ همانند کینزین میتوتیک Ncd موجود در *Drosophila* می‌باشد که در مراحل زودرس میتوز عمل می‌کند. این کینزین در دوک‌های موجود در اووسیت‌ها قرار می‌گیرد.

کینزین‌های ۱- و ۲- ارتباط بیشتری با مواد مورد بحث در این فصل دارند، در حالی که بقیه با جنبه‌های عمومی‌تر تقسیم سلول و حرکت اجزاء مختلف مرتبط با آن فرایند در ارتباط هستند.

دینتین

دو کلاس موتورهای دینتین وجود دارد: آکسونمال که بر روی حرکت تازک‌ها و مژک‌ها تأثیر می‌گذارند و سیتوپلاسمی که بر روی انتشار و سازماندهی ساختمان‌های سیتوپلاسمی مؤثر هستند. این فعالیت‌ها عبارتند از دسته‌بندی و حرکت پروتئینی؛ سازماندهی کروموزومی طی مراحل مختلف عملکرد آن؛ توزیع و یا توزیع مجدد اندامک‌هایی نظیر آندوزوم‌ها، لیزوزوم‌ها و موارد دیگر؛ و انتقال آکسونی رو به عقب-جابه‌جایی بار در خلاف جهت اکثر کینزین‌ها.

ساختمان دینتین بسیار پیچیده‌تر از دو کلاس دیگر موتورها است. دینتین یک ساختمان حلقوی صفحه‌ای هفت-عضوی دارد که جرم ملکولی آن در کل حدوداً ۱۰ برابر کینزین‌ها می‌باشد. یک نمایش دیاگرامی ساختمان دینتین در شکل ۲۳-۴۱ نشان داده شده است.



شکل ۲۳-۴۱ دینتین به عنوان یک موتور ملکولی عمل می‌کند. فعالیت دینتین سیتوپلاسمی به عنوان یک چرخ دنده در پاسخ به بار.

ATP به یک موتیف AAA در دومین اتصال می‌یابد. اتصال و هیدرولیز ATP منجر به القاء تغییرات کونفورماسیونی می‌شود که از طریق دومین‌های ۲ تا ۴ به پایه‌ای^۱ انتقال داده می‌شود که با میکروتوبول‌ها تعامل نموده و سبب حرکات مرحله به مرحله ۳۲-۲۴ نانومتری برای یک دینتین فاقد بار می‌شود. حرکت دینتین به یک شکل چرخ‌دنده-مانند تغییر-پایین^۲ به میزان بار پاسخ می‌دهد و با یک بار سنگین، هر مرحله حرکت حدود ۸ nm می‌باشد. به نظر می‌رسد که تغییر به سمت پایین همراه با تغییرات کونفورماسیونی در چندین دومین دیگر و دسترسی به ATP می‌باشد. تحت شرایط بار سنگین، به نظر می‌رسد ATP به موتیف‌های AAA در دومین^۳ نیز متصل می‌شود. موتیف‌های AAA نواحی حفظ‌شده با ۲۳۰-۲۲۰ ریشه اسید آمینه هستند که در خانواده‌ای از پروتئین‌ها وجود دارند که در تعدادی از فعالیت‌های سلولی متنوع همکاری می‌کنند که وابسته به هیدرولیز ATP برای تأثیر بر روی عملکرد آنها می‌باشد که ممکن است شامل پروتئولیز، تاشدن و بازشدن پروتئین، متابولیسم یون فلزی و سایر فعالیت‌ها علاوه بر آنهایی باشد که با دینتین مرتبط است. نام موتیف AAA اشاره به ATPase مرتبط با فعالیت‌های سلولی متنوع^۴ دارد.

به‌طور خلاصه، توجه داشته باشید که موتورهای دینتینی (۱) از نظر ساختمانی پیچیده‌تر از میوزین‌ها و کینزین‌ها می‌باشند، (۲) عموماً در حرکت رو به عقب مواد سلولی دخالت دارند، (۳) در جنبه‌های متنوع دیگر سازماندهی سلولی نقش دارند، و (۴) گام حرکتی دینتین‌ها در طول میکروتوبول‌ها وابسته به میزان بار می‌باشد.

۴-۲۳ • مکانیسم انعقاد خون

فرایندهای بیوشیمیایی هموستاز

خون در یک سیستم بسته بسیار اختصاصی جریان دارد که در آن حجم مایع در گردش در یک دامنه ثابت حفظ می‌شود. به دلیل انجام فعالیت‌های متعدد توسط این سیستم، انتقال مواد از مرزهای آن ضروری است. برای حفظ وضعیت هموستاز، از دست رفتن خون، لازم است نشی‌های حاصل از انواع مختلف حملات ترمیم شوند.

هموستاز نیازمند متعادل‌شدن فرایند تشکیل لخته (پیش‌انعقاد^۱، تحت عنوان فاز ۱) با فرایندهای متوقف‌کننده تشکیل لخته (ضدانعقاد^۲، فاز ۲) و حل لخته (فیبرینولیز، فاز ۳) است. پیش‌انعقاد منجر به تولید فیبرین از فیبرینوژن و تجمع‌اتی فیبرینی در داخل یک شبکه نامحلول و یا ایجاد لخته می‌شود که نواحی پاره‌شده را پوشانده و مانع از دست رفتن خون می‌شود. به‌طور همزمان، تجمع پلاکت‌های خونی در محل آسیب رخ می‌دهد. در نتیجه تجمع پلاکتی، یک میخ^۳ فیزیکی تشکیل می‌شود که به توقف نشت کمک می‌کند. پلاکت‌ها همچنین متحمل تغییرات مورفولوژیکی شده و برخی ترکیبات شیمیایی را برای کمک به

1. Stalk

4. Procoagulation

2. Downshift gear-like manner

5. Anticoagulation

3. ATPase Associated with diverse cellular Activities

6. Plug

سایر جنبه‌های فرایند کلی، نظیر انقباض عروقی در جهت کاهش جریان خون به ناحیه مورد نظر، و همچنین آنزیم‌ها را برای کمک مستقیم به تشکیل لخته آزاد می‌کنند. در دیاگرام زیر، مراحل فاز ابتدایی این فرایند نشان داده شده‌اند.



استفاده از پیکان‌های دوطرفه برای اشاره به مراحل قابل برگشت نیست، بلکه برای اشاره به این است که فرایندهایی که توسط آنها با یکدیگر مرتبط می‌شوند، به‌طور متقابل همدیگر را تسهیل می‌کنند.

فاز بعدی در هموستاز، یعنی فاز ضدانعقاد، در ابتدای فرایند و بلافاصله بعد از آن که از نظر کینتیکی عملی باشد، شروع شده و مانع تشکیل گسترده لخته می‌شود. بالاخره، فرایند حل لخته یا فیبرینولیز، بعد از ترمیم مناسب رگ آسیب‌دیده که مانع ادامه خونریزی می‌گردد، آغاز می‌شود. بسیاری از پروتئین‌هایی که در انعقاد خون نقش دارند، حاوی دومن‌های فاکتور رشد فیبروبلاستی^۱ (EGF) - مانند هستند که به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم سبب تسهیل رشد مجدد نواحی آسیب‌دیده در عروق خونی می‌شوند. این فرایندها تحت تأثیر پویایی، کینتیک، و اثر - جرم قرار دارند. یک فاز پایان نمی‌یابد، مگر آنکه فاز دیگر شروع شده باشد. انعقاد خون یک فرایند پویا از نظر تقویت و تعدیل پیام می‌باشد.

جدول ۹-۲۳ برخی پروتئین‌های اصلی درگیر در این فرایند را، لزوماً نه براساس ترتیب ظهور، فهرست کرده است. همه این پروتئین‌ها مهم هستند و احتمال دارد موارد دیگری نیز به آنها اضافه گردند. ذکر این نکته مهم است که ناهنجاری‌های ساختمانی، اساساً جهش‌هایی در نواحی بحرانی هر کدام از این پروتئین‌ها، ممکن است اثرات جانبی بر روی فرایندهای ایجاد لخته و حل لخته داشته و منجر به بیماری شوند.

تشکیل لخته مستلزم دو مسیر، شامل مسیر داخلی یا فاکتور تماسی^۲ و مسیر خارجی یا فاکتور بافتی^۳، است که هر دو منجر به فعال‌سازی فاکتور X می‌شوند. از این به بعد، یک مسیر واحد برای تشکیل لخته وجود دارد. از نظر تاریخی، واژه مسیر داخلی از این مشاهده به دست آمده است که هر وقت خون به داخل یک لوله آزمایش شیشه‌ای تمیز انتقال داده شود، انعقاد خون می‌تواند آغاز گردد و این مشاهده منجر به این تفکر شد که تمامی اجزاء فرایند انعقاد در داخل خون موجود در گردش خون وجود دارند. شیشه حاوی سطوح آنیونی است که هسته‌هایی را برای شروع فرایند به‌وجود می‌آورند. در پستانداران،

1. Fibroblast growth factor

2. Intrinsic or contact factor pathway

3. Extrinsic or tissue factor pathway

جدول ۹-۲۳ • برخی پروتئین‌های شرکت‌کننده در انعقاد، کنترل و حل لخته خون

فاکتور	نام	مسیر	مشخصه	غلظت ^a
I	فیبرینوژن	هر دو		۹/۱
II	پروترومبین	هر دو	حاوی ریشه‌های Gla در انتهای آمینو	۱/۴
III	فاکتور بافتی	خارجی	پروتئین ترانس ممبران	-
IV	یون‌های کلسیم	هر دو		-
V	پرواکسلرین (Proaccelrin)	هر دو	کوفاکتور پروتئینی	۰/۰۳ ^b
VII	پروکانورتین (Proconvertin)	خارجی	آندوپیتیداز حاوی ریشه‌های Gla	۰/۰۱ ^c
VIII	فاکتور ضد هموفیلی	داخلی	کوفاکتور پروتئینی	۰/۰۰۰۰۳ ^b
IX	فاکتور کریسمس	داخلی	آندوپیتیداز حاوی ریشه‌های Gla	۰/۰۰۸۹
X	فاکتور استوارت	هر دو	آندوپیتیداز حاوی ریشه‌های Gla	۰/۱۳۶
XI	پیشرو ترومبوپلاستین (Thromboplastin antecedent)	داخلی	آندوپیتیداز	۰/۰۳۱
XII	فاکتور هاگمن	داخلی	آندوپیتیداز	۰/۳۷۵
XIII	پروگلوتامیناز	هر دو	ترانس پیتیداز	۰/۰۳۱ ^b
	α_2 - آنتی پلاسمین		مهارکننده پلاسمین	۰/۹۵۳
	آنتی ترومبین III	هر دو	مهارکننده ترومبین	۳/۰
	هپارین کو- II	هر دو	مهارکننده ترومبین	۱/۳۶۴
	HMWK ^d	داخلی	پروتئین گیرنده	۰/۶۳۶
	α_2 - ماکروگلوبولین		مهارکننده پروتئیناز	۲/۹
	پلاسمینوژن		زیموژن/ حل لخته	۲/۴
	پره کالیکرین	داخلی	زیموژن/ فعال‌کننده فاکتور XII	۰/۵۸۱
	پروتئین C	(هر دو)	آندوپیتیداز حاوی ریشه‌های Gla	۰/۰۶۵
	مهارکننده پروتئین C		مهارکننده پروتئین C	۰/۰۷۰
	پروتئین S	(هر دو)	کوفاکتور حاوی ریشه‌های Gla	۰/۰۳۰
	پروتئین Z	هر دو	کوفاکتور حاوی Gla برای مهارکننده پروتئین Z	۰/۰۰۸
	مهارکننده پروتئین Z	هر دو	مهارکننده فاکتور Xa	۰/۰۱۸
	TFPI ^e		مهارکننده مسیر فاکتور بافتی	۰/۰۰۳

^a غلظت‌ها تقریبی و برحسب میلی مولار هستند.^b این مقادیر غلظت‌های تقریبی موجود در محلول می‌باشند، زیرا برخی در پلاکت‌ها به صورت کمپلکس با سایر پروتئین‌ها وجود دارند.^c این فاکتور احتمالاً به صورت هم FVII و FVIIa در گردش خون وجود دارد.^d HMWK عبارتست از کینیژن با وزن ملکولی بالا.^e TFPI مهارکننده مسیر فاکتور بافتی است که قبلاً تحت عنوان فاکتور انعقادی همراه با لیپوپروتئین (LACI) نامیده می‌شد.

سطوح آنیونی در اثر پاره شدن پوشش آندوتلیال عروق خونی نمایان می‌شوند، به همین طریق جایگاه‌های اتصال و فعال‌سازی برای فاکتورهای پروتئینی اختصاصی در معرض قرار می‌گیرند که انعقاد را در مسیر داخلی آغاز می‌کنند. به‌طور مشابه، خارجی براساس این

مشاهده شده است که یک فاکتور خارجی نسبت به خون موجود در گردش خون وجود دارد که انعقاد خون را تسهیل می‌کند. این فاکتور را فاکتور III یا فاکتور بافتی گویند که یک پروتئین غشایی داخلی است که در محل پارگی عروق خونی در معرض قرار می‌گیرد. انعقاد خون بر روی غشاء در محل آسیب، با مسیر داخلی یا خارجی، آغاز شده و ادامه می‌یابد. شدت بالای ضرورت و وابستگی بین این دو مسیر وجود دارد که بر روی فرایند انعقاد خون تأثیر می‌گذارند.

در این قسمت، فاکتورهای انعقادی در شکل غیرفعال با حرف «F» و به دنبال آن اعداد رومی مختص آن فاکتور، برای مثال FVII برای فاکتور VII، نمایش داده می‌شود. حرف «a» اشاره به اشکال فعال شده دارد، برای مثال FVIIa شکل فعال شده فاکتور VII را نشان می‌دهد.

فاز پیش‌انعقاد هموستاز (فاز ۱)

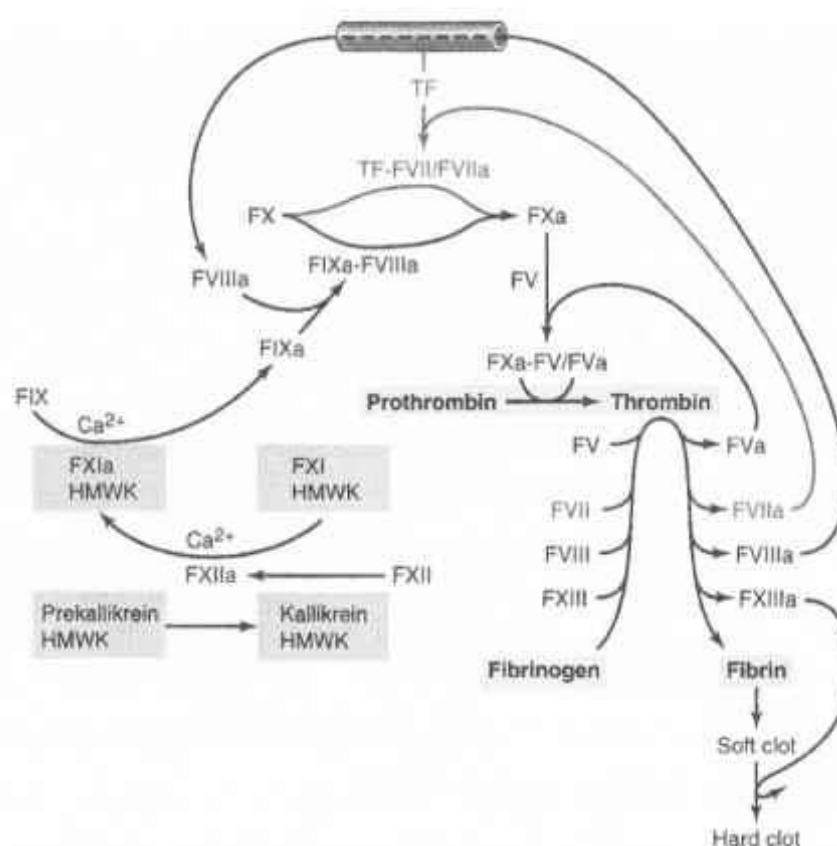
مسیر خارجی تولید یک لخته خون را آغاز می‌کند. این موضوع از آنالیزهای کینتیکی ظهور و غلظت‌های مربوط به پروتئین‌های مختلف و زیموژن‌های درگیر در انعقاد خون نشان داده شده است. مسیر خارجی یک فرایند تک-مرحله‌ای است که آنزیم کلیدی FX را به FXa فعال می‌کند که خود مسئول فعال‌سازی پروترومبین است. ترومبین که طی فرایند فعال‌سازی از پروترومبین حاصل می‌شود، یک آنزیم کلیدی برای تشکیل لخته می‌باشد. پروترومبین نه تنها اهمیت اساسی در تولید فبرین دارد، بلکه همچنین بسیاری از فاکتورهای دیگری را فعال می‌سازد که در سایر فازهای هموستاز نقش دارند. طرحی از واکنش‌های درگیر در فاز پیش‌انعقاد، شامل مسیرهای خارجی و داخلی، در شکل ۴۲-۲۳ آورده شده است.

مسیر خارجی و شروع انعقاد

فاکتور بافتی^۱ (TF)، یا FIII، یک گیرنده غشایی است که فاز پیش‌انعقاد را آغاز می‌کند. TF یک پروتئین ترانس‌ممبران با ۲۶۳ اسید آمینه است که در محل پاره‌شدن پوشش آندوتلیوم عروق خونی در معرض قرار گرفته و گیرنده‌ای را برای اتصال FVII فراهم می‌سازد. به دنبال آسیب، ریشه‌های ۱ تا ۲۱۹ در سمت خارج سلولی غشاء در معرض قرار می‌گیرند. FVII یک پروتئین حاوی ۷-کربوکسی‌گلوتامیل (Gla) است که تنها در حضور Ca^{2+} به فاکتور بافتی اتصال می‌یابد. کمپلکس حاصل (FVII - Ca^{2+} - TF) کمپلکس آنزیمی ابتدایی مسیر خارجی است که فعالیت آن در شروع انعقاد خون از طریق فعال‌سازی FX به FXa می‌باشد؛ این فاکتور قسمت کاتالیتیکی کمپلکس آنزیمی (FXa:FV) می‌باشد که مسئول تولید ترومبین از پروترومبین است. TF و FVII مختص مسیر خارجی هستند و لزوماً شامل تمامی اجزاء اصلی آن می‌باشند. شکل زیموژن FVII در ابتدا از طریق تعامل پروتئین-پروتئین حاصل

1. Tissue factor

شکل ۲۳-۴۲ نمایش شماتیک طرح انعقاد خون. واکنش‌های مسیر خارجی با رنگ قرمز، انواع مربوط به مسیر داخلی با رنگ آبی، و انواع مشترک برای هر دو مسیر، با رنگ سیاه نشان داده شده‌اند. محصولات انتهایی اصلی این طرح به رنگ زرد هستند. U وارونه در قسمت پایین راست شکل اشاره به پنج پروتئینی دارد که در معرض تجزیه پروتئولیتیک توسط ترومبین می‌باشند. اشکال غیرفعال در سمت چپ و اشکال فعال شده در سمت راست U وارونه قرار دارند. FXII متصل به غشاء سبب فعال‌سازی پره‌کالیکترین به کالیکترین می‌شود که خود XII را به XIIa فعال می‌کند. این واکنش‌ها به شکل دوره‌ای انجام می‌شوند. مخفف: HMWK، کینینوژن یا وزن ملکولی بالا. فاکتورهای فعال شده با یک «a» مشخص می‌شوند.



از اتصال آن به TF فعال می‌گردد. در ادامه، مقادیر بیشتر FVII از طریق شکست پروتئولیتیک اختصاصی توسط ترومبین فعال می‌شود. FVIIa در گردش خون نیمه عمر طولانی دارد و به‌طور طبیعی مقدار کمی از آن وجود دارد. این موضوع فاقد اثر جانی است، زیرا FVIIa تا زمان تشکیل کمپلکس با TF فاقد فعالیت کاتالیتیکی می‌باشد.

تشکیل ترومبین

FXa و FV کمپلکسی را تشکیل می‌دهند که گاهی به آن پروترومبیناز گفته می‌شود، زیرا طی یک واکنش تجزیه پروتئولیتیک، تشکیل ترومبین از پروترومبین را کاتالیز می‌کند. این میزان نسبتاً کم ترومبینی که در این فاز تولید می‌شود (شکل ۲۳-۴۲)، علاوه بر هدف نهایی خود در تبدیل فیبرینوژن به فیبرین، فعال‌سازی FV، FVII، FVIII و FXIII (تمامی این اجزاء در سمت چپ قوس معکوس شکل ۲۳-۴۲ قرار دارند) را کاتالیز می‌کند. ترومبین با شکستن چهار پپتید با بار شدیداً منفی از دومین مرکزی فیبرینوژن، تبدیل فیبرینوژن به فیبرین را انجام می‌دهد. این پپتیدهای دارای بار منفی فیبرینوژن مانع از تجمع آن می‌شوند. وقتی این پپتیدها توسط ترومبین برداشته می‌شوند، فیبرین‌های حاصل می‌توانند به صورت یک شبکه تجمع یافته و تولید لخته نرم^۱ کنند.

واکنش‌های مسیر داخلی

در شکل ۲۳-۴۲ واکنش‌های مسیر داخلی نیز نشان داده شده‌اند. به دنبال آسیب پوشش

1. Soft clot

آندوتلیال عروق خونی، سطوح آنیونی غشاء در معرض قرار می‌گیرند. زیموژن FXII مستقیماً به مقداری از این سطوح آنیونی اتصال یافته و متحمل یک تغییر کونفورماسیونی می‌شوند که همراه با افزایش 10^4 تا 10^5 برابر فعالیت کاتالیتیکی آن می‌باشد. پره‌کالیکرین و FXI نیز زیموژن‌هایی هستند که در گردش خون به شکل کمپلکس با کینینوژن با وزن ملکولی بالا^۱ (HMWK)، به صورت کمپلکس FXI-HMWK یا کمپلکس prekallikrein-HMWK وجود دارند. FXI و پره‌کالیکرین، از طریق تعامل با HMWK، به محل‌های آنیونی اتصال می‌یابند که در اثر آسیب در سطوح غشایی در معرض قرار گرفته‌اند. بدین ترتیب، این زیموژن‌ها به محل آسیب و در نزدیکی FXII آورده می‌شوند. شکل فعال شده متصل به غشاء FXII، پره‌کالیکرین را به کالیکرین فعال می‌سازد که خود با یک شکست پروتولیتیک FXII را به طور دائمی فعال نموده و تولید FXIIa می‌کند. آنگاه XIIa فعال شده توسط کالیکرین، مقادیر بیشتر پره‌کالیکرین را به کالیکرین فعال می‌سازد که خود طی یک چرخه اتوکاتالیتیک، XII بیشتری را به XIIa فعال می‌سازد.

FXI موجود در کمپلکس متصل به غشاء HMWK، با یک تجزیه پروتولیتیک توسط FXIIa به FXIa فعال می‌گردد. FXIa منجر به فعال‌سازی FIX به FIXa می‌شود (ارتباط بالینی ۱۴-۲۳) که در حضور FVIIIa، سبب فعال‌سازی FX به FXa نیز می‌گردد.

مسیر داخلی اساساً یک آبشار چهار-مرحله‌ای است که با فعال‌سازی تماسی FXII و فعال‌سازی اتوکاتالیتیک FXII و کالیکرین شروع شده و تولید FXIIa می‌کند (مرحله ۱). سپس FXI توسط FXIIa فعال می‌شود (مرحله ۲)، در مرحله ۳، FXIa سبب فعال‌سازی FIX می‌گردد که خود در مرحله ۴، در حضور FVIIIa، FX را فعال می‌کند. در صورتی که هر ملکول آنزیم فعال شده، فعال‌سازی 10^5 ملکول آنزیم بعدی این آبشار را کاتالیز کند، میزان تقویت در مسیر داخلی برابر 1×10^6 خواهد بود. همان‌طور که در دیاگرام نشان داده شده است و بیان نیز شد، قوس‌های پس‌نوردی متعددی سبب تسریع فرایند کلی و تولید لخته فیبرینی به طریق مؤثر می‌گردد. طی این مدت، FXIII که توسط ترومبین فعال شده است (گوشه سمت راست پایین شکل ۲۳-۴۲)، به عنوان یک ترانس‌گلوتامیناز (اغلب تحت عنوان ترانس‌گلوتامیناز مورد اشاره قرار می‌گیرد) تولید اتصالات عرضی بین منومرهای فیبرینی لخته نرم را کاتالیز کرده تا یک لخته سخت^۲ به وجود آید. این کل فرایند تشکیل لخته است.

تشکیل میخ پلاکتی

ترومبین سبب می‌شود که پلاکت‌ها توده‌ای را در محل آسیب به وجود آورند. سلول‌های آندوتلیال حاوی یک گیرنده ترومبینی هستند که عضوی از خانواده هفت مارپیچ عرض غشایی گیرنده‌ها می‌باشد. این گیرنده به دنبال آسیب در معرض قرار گرفته و توسط α -ترومبین فعال می‌شود. تجمع پلاکت‌ها با اتصال به این گیرنده فعال شده تسهیل می‌شود. علاوه بر تولید یک میخ

1. High-molecular-weight kininogen

2. Hard clot



نقص‌های مسیر داخلی: کمبود پره‌کالیکرین

اجزاء مسیر داخلی شامل فاکتور XII (فاکتور هاگمن)، فاکتور XI، پره‌کالیکرین (فاکتور فیلجر) و کینینوژن با وزن ملکولی بالا می‌باشند. به نظر می‌رسد ناهنجاری‌های ارثی در هر کدام از اینها از نوع اتوزومال مغلوب بوده و همراه با افزایش در زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال‌شده (APTT) می‌باشند. کمبود فاکتور XI مستقیماً همراه با یک ناهنجاری خونریزی بالینی است. در کمبود پره‌کالیکرین (فاکتور فیلجر)، تصحیح خودکار بعد از طولانی شدن فاز قبل انکوباسیون آزمایش APTT رخ می‌دهد. این موضوع با فعال‌سازی فاکتور XII توسط یک مکانیسم اتوکاتالیتیک توجیه می‌شود. این واکنش در کمبود پره‌کالیکرین بسیار آهسته است، زیرا امکان رخداد خودفعال‌سازی متقابل سریع بین فاکتور XII و پره‌کالیکرین وجود ندارد. کمبود پره‌کالیکرین ممکن است ناشی از کاهش میزان پروتئین سنتز شده

باشد، تا این که به واسطه تغییر ژنتیکی در خود پروتئین رخ دهد که با توانایی آن در فعال‌سازی یا توانایی آن در فعال‌سازی فاکتور XII تداخل کند. به دلیل شناخت ناقص از ساختمان این ژن یا پروتئین، امکان تشریح مکانیسم این کمبود وجود ندارد. هرچند با استفاده از آزمایش‌های مناسب می‌توان کمبودهای اختصاصی مسیر داخلی را در یک محل مشخص نمود. این آزمایش‌ها می‌توانند شامل اندازه‌گیری میزان هر کدام از فاکتورها در پلاسما و یک آزمایش APTT با یا بدون زمان قبل انکوباسیون طولانی باشند. در یک دختر ۹ ساله با APTT طولانی، میزان وظیفه‌دار پره‌کالیکرین کمتر از یک پنجاهم حداقل میزان طبیعی بود. با یک آزمایش ایمونولوژیکی وجود ۲۵-۲۰٪ آنتی‌ژن نشان داده شد که سنتز یک ملکول با عملکرد مختل را مطرح نمود.

پلاکتی، پلاکت‌ها همچنین متحمل یک تغییر مورفولوژیکی و آزادسازی ADP، سروتونین و برخی انواع فسفولیپیدها و پروتئین‌هایی می‌شوند که به انعقاد و ترمیم بافتی کمک می‌کنند (شکل ۴۳-۲۳). آنها همچنین یک گلیکوپروتئین به نام فاکتور فون ویلبراند (vWF) را آزاد می‌کنند که در نواحی از آسیب تغلیظ شده و ارتباطی را بین گیرنده در معرض قرار گرفته و پلاکت‌ها فراهم می‌سازد.

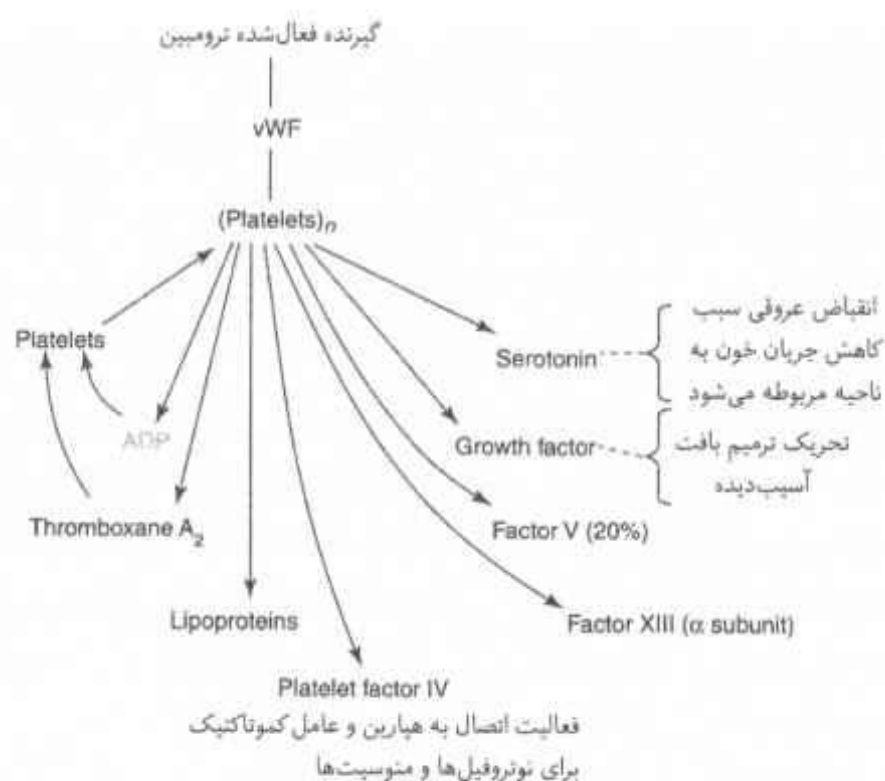
تجمع پلاکتی از نظر آزادسازی ADP و ترومبوکسان A_2 اتوکاتالیتیک می‌باشد. پروتئین دیگری که از پلاکت‌ها آزاد می‌شود، FIV می‌باشد که به عنوان یک پروتئین اتصالی هپارین^۱، مانع تشکیل نارس کمپلکس‌های هپارین-آنتی ترومبین III شده و سلول‌های دارای فعالیت ضدالتهابی را به محل آسیب فرا می‌خوانند. حدود ۲۰٪ FV و شکلی از FXIII یا ترانس-گلوتامیناز، در پلاکت‌ها وجود دارند. آندوتلیوم عروقی طبیعی سالم به چند دلیل به پلاکت‌ها اتصال نمی‌یابد: (۱) گیرنده‌ها و سایر عناصر در معرض قرار ندارند، (۲) فعال‌کننده‌هایی نظیر ADP سریعاً تجزیه شده و به میزان کافی برای تأثیر وجود ندارند، و (۳) آندوتلیوم پروستاسیکلین (PGI_2) را ترشح می‌کنند که یک مهارکننده قوی تجمع پلاکتی است.

برخی خصوصیات پروتئین‌های درگیر در تشکیل لخته

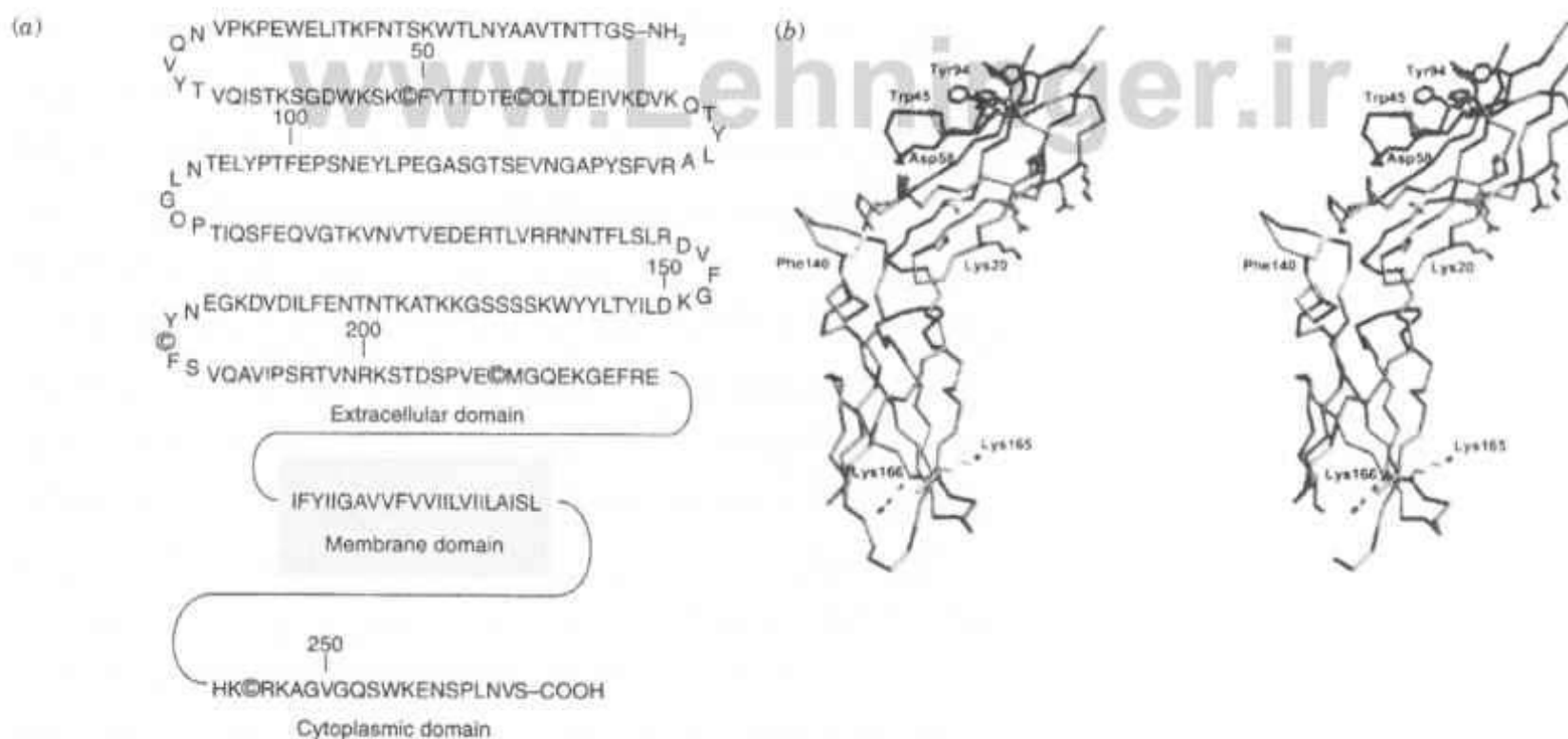
فاکتور بافتی: (TF یا FIII)، (شکل ۴۴a-۲۳) یک پروتئین عرض‌غشایی با ۲۶۳ اسید آمینه است. ریشه‌های ۲۶۳-۲۴۳ در سمت سیتوزولی غشاء قرار دارند. ریشه‌های ۲۲۰ تا

1. von Willebrand factor

2. Heparin-binding protein

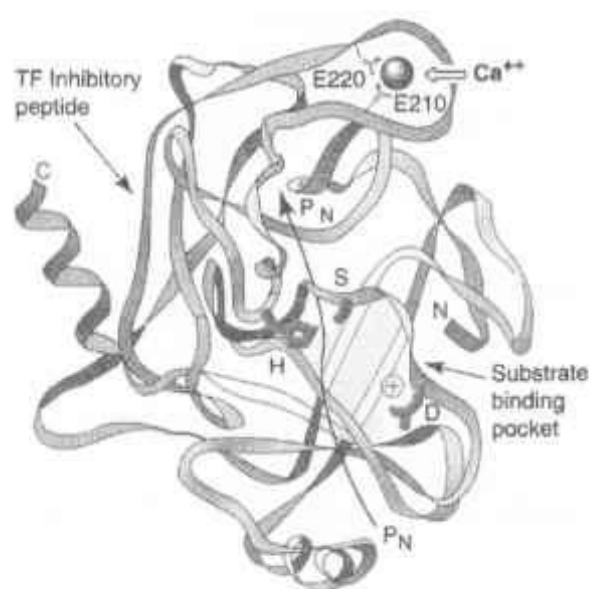


شکل ۲۳-۴۳ فعالیت پلاکت ها در انعقاد خون.



شکل ۲۳-۴۴ فاکتور بافتی. (a) توالی اسید آمینه ای فاکتور بافتی انسان حاصل از توالی cDNA آن. (b) یک نمایش فضایی از زنجیر کربنی دامن خارج سلولی فاکتور بافتی. ریشه های مهم برای اتصال فاکتور VII با رنگ زرد نشان داده شده اند. دستجات ریشه های آروماتیک و باردار با رنگ آبی روشن نشان داده شده اند.

۲۴۲ ریشه های آبگریزی هستند که توالی عرض غشایی می باشند. ریشه های ۱ تا ۲۱۹ که در خارج غشاء قرار دارند، در اثر آسیب در معرض قرار می گیرند، و گیرنده برای اتصال FVII و



شکل ۲۳-۴۵ نمایش ساختمان نواری دومن پروتئاز فاکتور VIIa. نوار تیره که به عنوان «پپتید مهار کننده TF» نشان داده شده است، قسمتی را نشان می‌دهد که در اتصال به فاکتور بافتی نقش دارد. تریاد کاتالیتیکی در پاکت اتصال به سوبسترا به صورت H، S و D نشان داده شده است که به ترتیب برای His-193، Ser-344 و Asp-338 می‌باشند. پیکانی که به صورت P_N-P_N نشان داده شده است، در ناحیه اتصال به سوبسترای فرضی امتداد یافته قرار دارد.

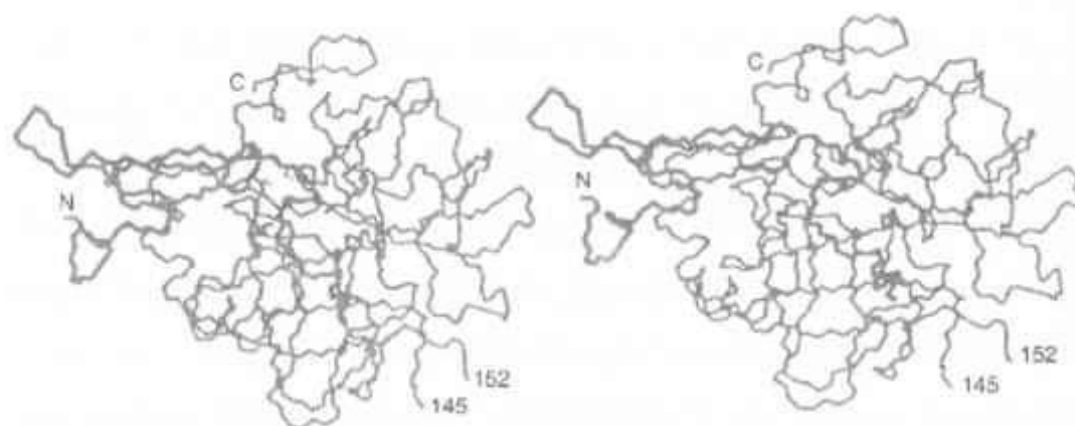
تشکیل کمپلکس ابتدایی مسیر خارجی به وجود می‌آورند. این دومن گلیکوزیده بوده و چهار ریشه سیستئین دارد. در شکل ۲۳-۴۴b یک نمایش فضایی برشی از آن نشان داده شده است که برخی اسید آمینه‌های درگیر در اتصال به FVII را مشخص می‌کند.

فاکتور VII: یک نمایش ساختمان رویانی سه-بعدی FVIIa در شکل ۲۳-۴۵ نشان داده شده است. نواحی تعاملی به TF، اتصال Ca^{2+} ، و پاکت اتصال سوبسترا مشخص شده‌اند (ارتباط بالینی ۱۷-۲۳).

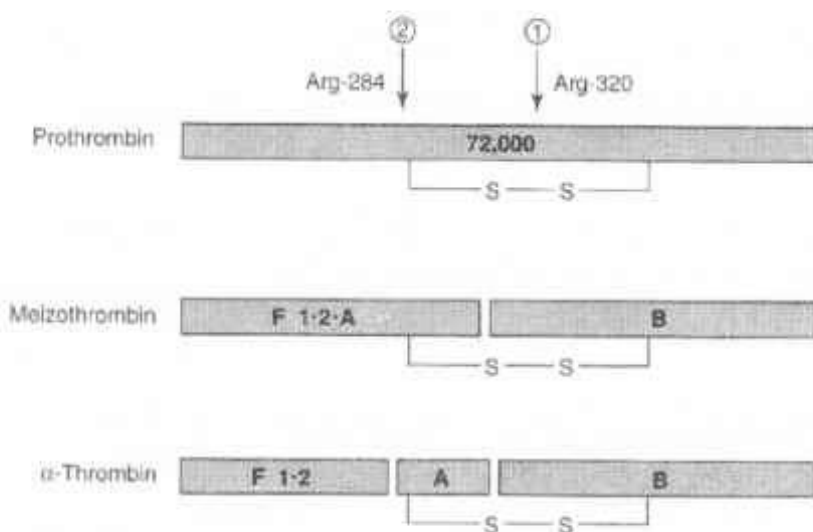
فاکتور X: یک نمای فضایی FXa در شکل ۲۳-۴۶ نشان داده شده است. هر دو مسیر خارجی و داخلی منتهی به تولید FXa می‌شوند. FXa جزء کاتالیتیک کمپلکس FXa:FVa است.

فاکتور V: FV فاقد فعالیت کاتالیتیکی است، ولی یک کوفاکتور پروتئینی برای FXa می‌باشد. در شکل غیرفعال، مقداری فعالیت به عنوان کوفاکتور دارد، ولی بعد از فعال‌سازی به FVa، بسیار فعال‌تر می‌شود. FV یک پروتئین ۳۳۰ kDa است که در اثر تجزیه پروتئولیتیک در محل Arg⁷⁰⁹ و Arg¹⁵⁴⁵ فعال می‌شود. FVa هترودیمیتری متشکل از یک دومن انتهای آمینو (۱۰۵ kDa) و یک دومن انتهای کربوکسیل (۷۴ kDa) می‌باشد که توسط Ca^{2+} به شکل غیرکوآلان در کنار یکدیگر قرار گرفته‌اند (شکل ۲۳-۵۱). سوبسترای کمپلکس FXa:FVa پروترومبین می‌باشد و گاهی این کمپلکس را پروترومبیناز گویند.

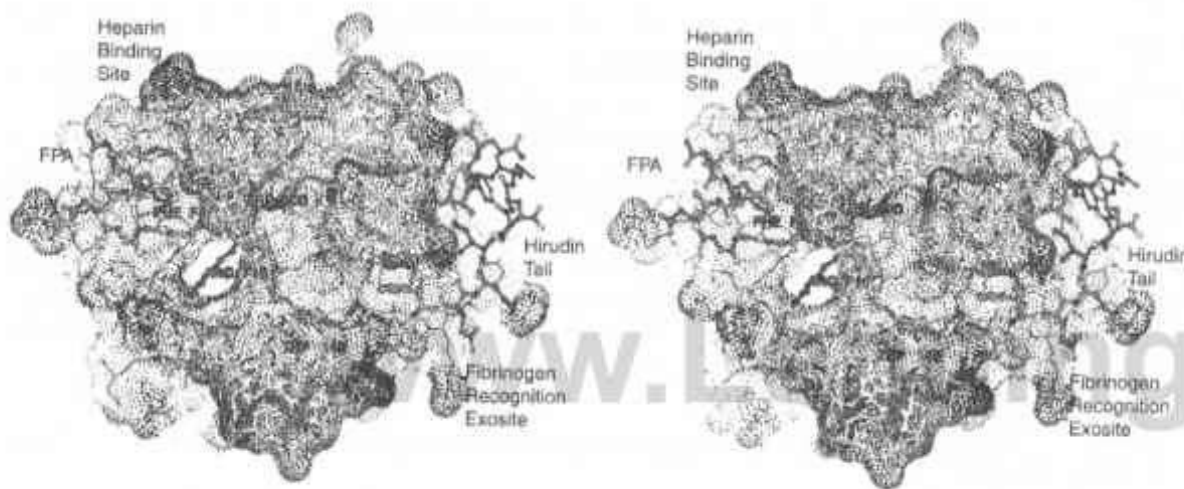
ترومبین: ترومبین در پلاسما به شکل پروترومبین وجود دارد. پروترومبین یک پروتئین ۷۲ kDa است (شکل ۲۳-۴۷) که در ناحیه انتهای آمینوی خود ده ریشه ۷-کربوکسی گلوتمات (Gla) دارد. اتصال Ca^{2+} به این ریشه‌ها سبب ختنی‌سازی بارهای منفی شده و اتصال پروترومبین به سطوح غشایی و به کمپلکس پروترومبیناز (FXa:FVa) را در محل آسیب تسهیل می‌کند. پروترومبین توسط دو تجزیه پروتئولیتیک در سمت کربوکسیل ریشه‌های آرژنین، اول در موقعیت ۳۲۰ و سپس در موقعیت ۲۸۴، فعال می‌شود. ملکول ترومبین فعال (α-ترومبین) متشکل از دو زنجیر، شامل ۶ kDa و ۳۱ kDa، می‌باشد که به شکل کوآلان توسط یک پیوند دی‌سولفیدی به یکدیگر اتصال دارند. یک نمای فضایی ملکول



شکل ۲۳-۴۶ نمای فضایی ساختمان اسکلت CN فاکتور Xa. دومن EGF-مانند تیره است.



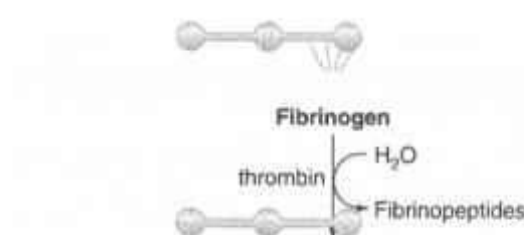
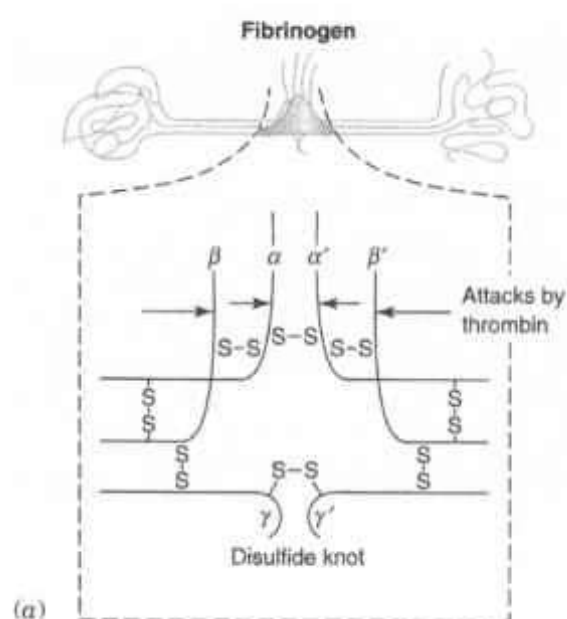
شکل ۲۳-۴۷ دیاگرام شماتیک فعال‌سازی پروترومبین.



شکل ۲۳-۴۸ نمای فضایی شکاف جایگاه فعال α -ترومبین انسانی. آبی تیره، اسیدهای آمینه بازی؛ قرمز، اسیدی؛ آبی روشن، خنثی. شکاف جایگاه فعال از چپ به راست امتداد دارد. جایگاه اتصال به هپارین نشان داده شده است.

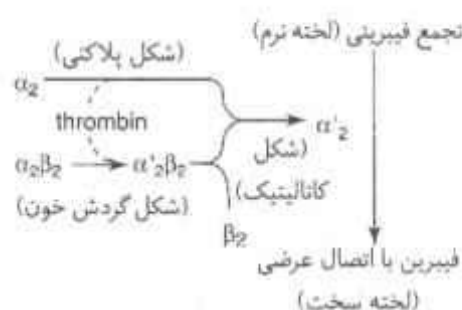
α -ترومبین در شکل ۲۳-۴۸ نشان داده شده است. نواحی درگیر در برخی فعالیت‌های آن مشخص شده‌اند. ترومبین بسیاری از فاکتورهای انعقادی را فعال می‌کند که در شکل ۲۳-۴۲ نشان داده شده است. هرچند، سویسترای اصلی ترومبین برای تشکیل لخته، فیرینوژن می‌باشد.

فیرینوژن / فیرین: فیرینوژن یک ملکول تقریباً ۳۴۰ kDa متشکل از دو مجموعه واحد تری‌پتیدی با ساختمان α ، β ، γ می‌باشد (شکل ۲۳-۴۹) که در نواحی انتهایی آمینوی خود توسط پیوندهای دی‌سولفیدی به یکدیگر اتصال دارند. فیرینوژن سه دومن کروی، یکی در هر انتها و یکی در وسط، دارد که توسط دو من‌های میله-مانند به یکدیگر متصل می‌باشند. قطعات کوتاه نواحی انتهایی آمینوی آزاد از دومن کروی مرکزی به خارج امتداد دارند. نواحی انتهایی آمینو زیرواحد‌های α ، α' ، β و β' شدیداً بار منفی دارند و به واسطه دفع بار-بار مانع از تجمع فیرینوژن می‌شوند. ترومبین این پتیدهای انتهایی آمینو را شکسته و اجازه می‌دهد تا ملکول‌های فیرین حاصل تجمع یافته و تولید لخته «نرم» کنند. FXIIIa با کاتالیز تولید اتصالات ایزوپتیدی بین δ -کربوکسی‌امید ریشه‌های گلوتامین یک ملکول فیرین و گروه ϵ -آمینوی ریشه‌های لیزین ملکول دیگر فیرین، یعنی

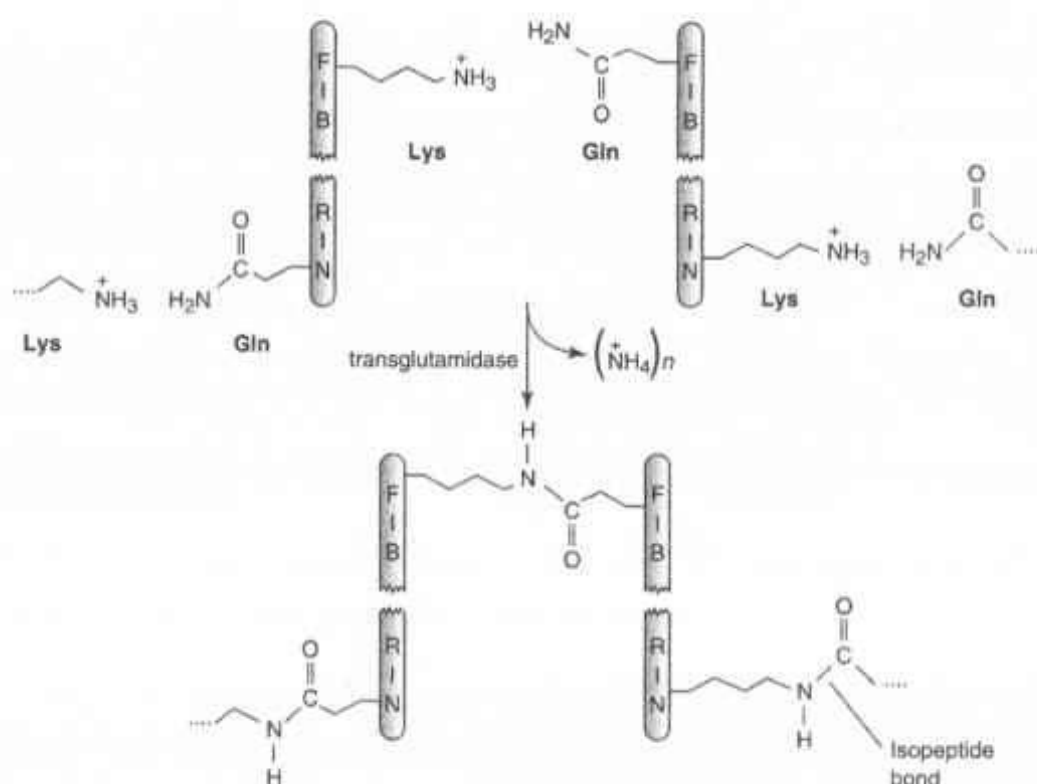


(b) Soft Clot of Fibrin

شکل ۲۳-۴۹ نمایش دیگرامی ملکول فیبرینوزن و تبدیل آن به لخته نرم فیبرین.



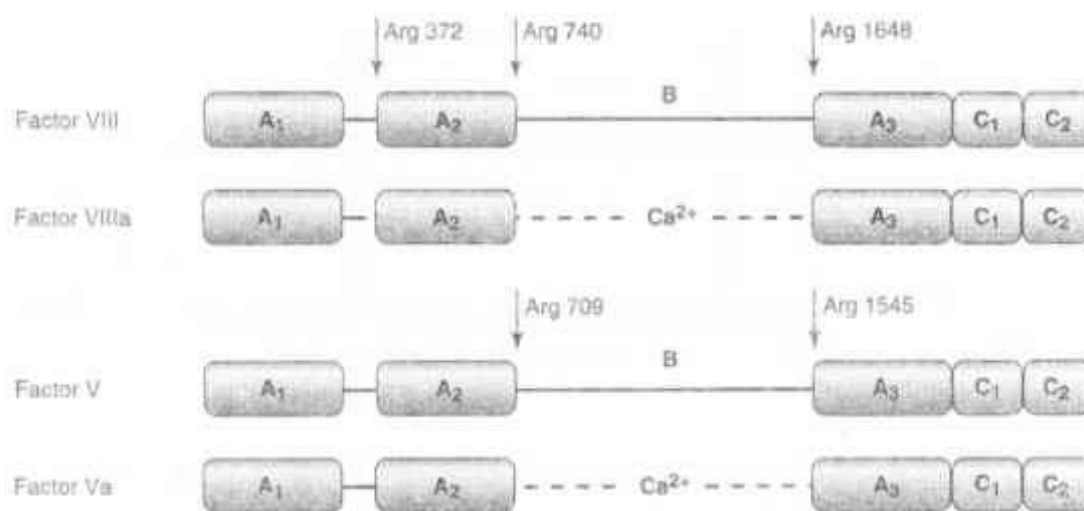
شکل ۲۳-۵۲ فعال سازی ترانس گلوتامیناز توسط ترومبین.



شکل ۲۳-۵۰ واکنش هایی که توسط ترانس گلوتامیناز کاتالیز می شوند.

تعویض نیتروژن آمیدی گلوتامینون با گروه ϵ -آمینوی لیزین، سبب تثبیت لخته نرم می شود (شکل ۲۳-۵۰). طی این واکنش، آمونیاک آزاد شده و یک لخته سخت تولید می گردد که در آن ملکول های فیبرین مجزای موجود در تمامی لخته با اتصال کوآلان به یکدیگر اتصال می یابند. فاکتور VIII: FVIII در پلاسما با اتصال کوآلان به فاکتور فون ویلبراند (vWF) گردش می کند. FVIII، یک پروتئین ۲۸۵ kDa، با تجزیه در محل Arg^{1648} ، Arg^{740} ، Arg^{372} و Arg^{1689} فعال می گردد. آخرین تجزیه سبب آزادسازی FVIIIa از vWF می شود. FVIIIa هتروتریمری (شکل ۲۳-۵۱) متشکل از پپتیدهای انتهایی آمینوی ۴۰ kDa (A_2) و ۵۰ kDa (A_1) به همراه یک پپتیدی انتهایی کربوکسیل ۷۴ kDa (A_3) می باشد. FVIIIa همچنین حاوی یک پل Ca^{2+} بین دومین انتهایی آمینو و کربوکسیل است. هموفیلی کلاسیک A از کمبود FVIII حاصل می شود (ارتباطات بالینی ۲۳-۱۵ و ۲۳-۱۶ را ببینید).

فاکتور XIII: ترومبین همچنین FXIII را فعال می کند که یک ترانس گلوتامیناز است (شکل ۲۳-۵۲). پروترانس گلوتامیناز هم در پلاسما و هم در پلاکت ها وجود دارد. آنزیم پلاکتی کونفیکوراسیون α_2 و شکل پلاسمایی کونفیکوراسیون $\alpha_2\beta_2$ دارد. پروترومبین با تجزیه اختصاصی یک پیوند پپتیدی در زیر واحد α هر دو شکل پلاکتی و پلاسمایی ترانس گلوتامیناز، آن را فعال می کند. تجزیه زیر واحد α شکل پلاسمایی منتهی به جدایی زیر واحد β می شود که فاقد فعالیت کاتالیتیکی است. شکل پلاکتی آنزیم در محل تجمع پلاکت آزاد می شود. کینینوزن با وزن ملکولی بالا (HMWK)، پره کالیکرئین و فاکتور XI: پره کالیکرئین و FXI به عنوان دو پروتئینی که در مسیر داخلی نقش دارند، در خون به شکل کمپلکس با



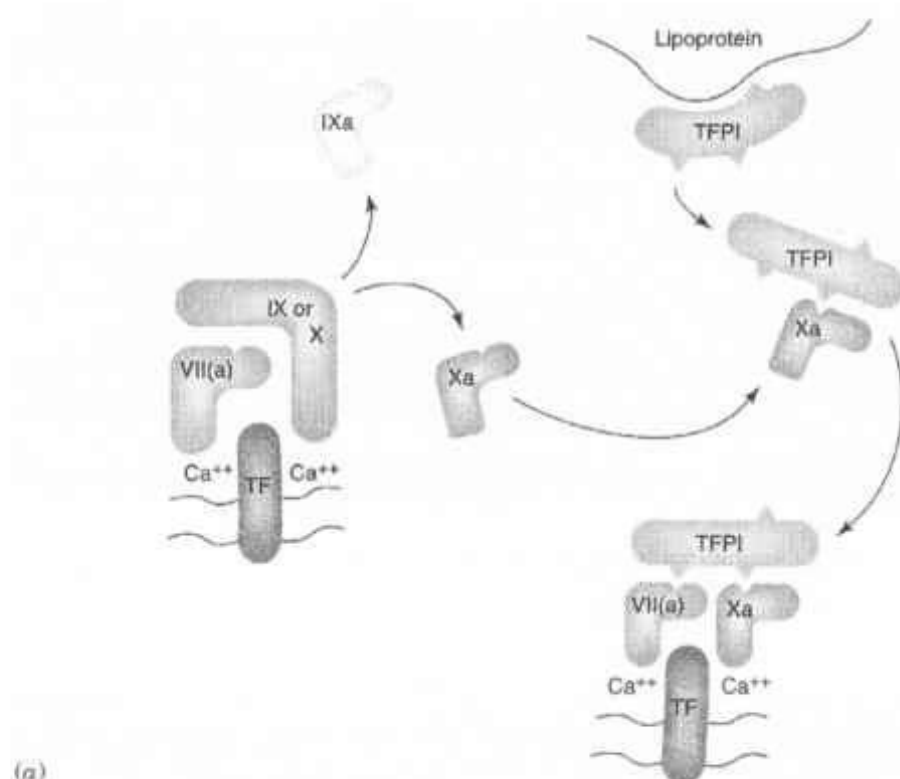
شکل ۵۱-۲۳ ساختمان سازماندهی شده فاکتورهای VIII و V، موقعیت‌های مربوط به تجزیه ترومبین نشان داده شده‌اند. دومین‌های ساختمانی با حروف A و C نشان داده شده‌اند.

هموفیلی کلاسیک

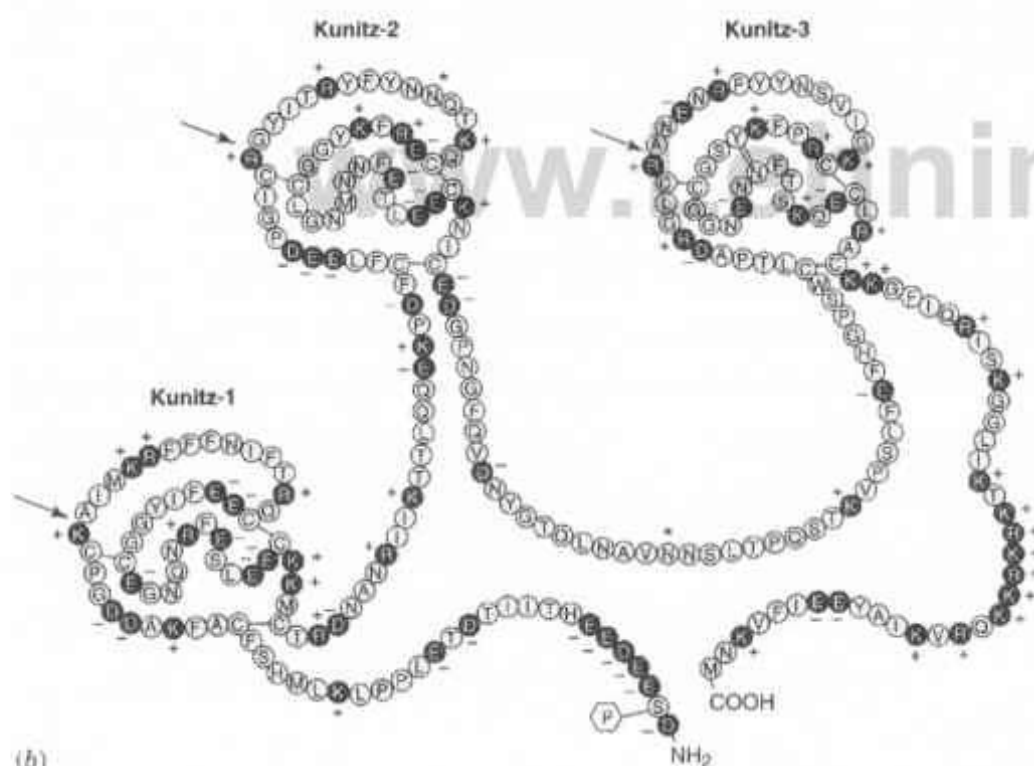
هموفیلی یک ناهنجاری ارثی است که با تمایل دائمی به خونریزی، خودبه خودی یا به واسطه تروما، مشخص می‌شود که ناشی از یک سیستم معیوب انعقاد خون می‌باشد. هموفیلی کلاسیک یا هموفیلی A (OMIM ۳۰۶۷۰۰) یک ناهنجاری مغلوب وابسته به X می‌باشد که با کمبود فاکتور VIII مشخص می‌شود. این ناهنجاری ۱ در ۱۰,۰۰۰ مردان را مبتلا می‌کند. حدود ۲۵,۰۰۰ فرد مبتلا به هموفیلی در ایالات متحده وجود دارد که بیش از ۸۰٪ آن نوع A می‌باشد. هموفیلی B ناشی از اختلال در فاکتور IX می‌باشد. در صورتی که غلظت فاکتور بافتی بالا باشد، برخی مبتلایان به هموفیلی A ممکن است زمان پروترومبین طبیعی داشته باشند. یکی از توجیهات احتمالی این است که فاکتور V موجود در پلاسمای انسان با غلظتی بسیار کمتر از فاکتور X وجود دارد. فعال‌سازی مقداری از فاکتور X به Xa که بیش از میزان مورد نیاز برای اتصال به تمامی فاکتورهای Va باشد، انعقاد خون از طریق مسیر خارجی را آغاز خواهد نمود و منجر به نتیجه طبیعی

می‌شود. به دلیل کمبود فاکتور VIII، مسیر داخلی عملکرد طبیعی نخواهد داشت. بدون عملکرد هماهنگ این دو مسیر، فرایند کلی انعقاد خون مختل خواهد بود. هم فاکتور Xa و هم ترومبین، فاکتور V را فعال نموده و در تعدادی از واکنش‌های دیگر دخالت دارند. در صورتی که فرایند کلی در شروع خود به واسطه تداخل مسیر داخلی تسریع نشود، از طریق کینتیک تعامل ترومبین و فاکتور Xa با غلظت طبیعتاً پایین فاکتور V، ناهنجاری انعقادی نمایان می‌شود. میزان خونی فاکتور VIII در مبتلایان به هموفیلی A شدید کمتر از ۵٪ حالت طبیعی است. این بیماران عموماً با انتقال خون همراه با خطرات مربوطه درمان می‌شوند؛ این خطرات شامل احتمال هپاتیت یا HIV/AIDS و ۶٪ احتمال تولید اتوآنتی‌بادی می‌باشند. با کلون‌سازی و بیان ژن فاکتور VIII، درمان هموفیلی‌ها ایمن‌تر شده است. پروتئین نوترکیب خالص با حداقل خطر به بیماران تزریق می‌شود.

HMWK گردش می‌کنند. (شکل ۲۳-۵۳) جایگاه اتصال پره‌کالیکرئین بر روی HMWK متشکل از حدود ۳۱ ریشه اسید آمینه است که موقعیت‌های نسبی آنها نشان داده شده‌اند. FXI به حدود ۵۸ ریشه اسید آمینه اتصال می‌یابد (نشان داده نشده‌اند) که همپوشانی با ۳۱ ریشه اسید آمینه‌ای دارد که پره‌کالیکرئین به آنها اتصال می‌یابد. یک ملکول HMWK می‌تواند تنها به یکی از این دو پروتئین اتصال یابد و اتصال همزمان هر دو ممکن نیست. برادی‌کینین به عنوان یک متسع‌کننده عروقی، به واسطه فعالیت کالیکرئین از HMWK آزاد



(a)



(b)

شکل ۵۴-۲۳ مکانیسم مهار مسیر خارجی. (a) TFPI یک مهارکننده مسیر فاکتور بافتی است. طرح شماتیکی از ساختمان دوم آن در (b) نشان داده شده است. دومین کونیتز ۱ فاکتور VIIa و دومین کونیتز ۲ فاکتور Xa را مهار می‌کند. دومین ۳ برای آندوسیتوز کمپلکس لازم است. پیکان‌ها موقعیت فرضی ناحیه مهارکننده جایگاه فعال را برای هر دومین نشان می‌دهند.

مهار مسیر خارجی

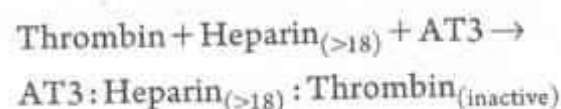
مهار مسیر خارجی، یعنی کمپلکس $\text{TF} - \text{FVIIa} - \text{Ca}^{2+} - \text{FXa}$ ، بی‌همتا بوده و مستلزم تعامل اختصاصی با مهارکننده مسیر فاکتور بافتی^۱ (TFPI) می‌باشد که قبلاً مهارکننده انعقاد همراه با لیپوپروتئین^۲ (LACI) و آنتی‌کانورتین^۳ نامیده می‌شد. TFPI یک پروتئین ۳۲ kDa است که سه دومین پشت سرهم دارد (شکل ۵۴-۲۳). هر کدام از این دومین‌ها یک

1. Tissue Factor Pathway Inhibitor

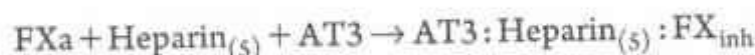
2. Lipoprotein-associated coagulation factor

3. Anticonvertin

مهارکننده پروتئاز با عملکرد همولوگوس می باشد (گاهی دومین کونیتز^۱ نامیده می شوند) که مشابه سایر مهارکننده های پروتئازی مجزا نظیر مهارکننده پانکراتیک تریپسین گاو می باشند. TFPI مسیر خارجی را از طریق تعامل اختصاصی با کمپلکس $\text{FXa} - \text{Ca}^{2+} - \text{FVIIa} - \text{TF}$ مهار می کند. اول، دومین ۱ به FXa و دومین ۲ به FVIIa کمپلکس اتصال می یابد. اتصال TFPI به FVIIa تنها در حضور FXa رخ می دهد. لذا، TFPI واقعاً یک مهارکننده چندآنزیمی است که در آن هر کدام از دومین های مجزای آن عمل یکی از این آنزیم های کمپلکس چندآنزیمی مسیر خارجی را مهار می کند. دوم، کمپلکس TFPI-FXa درون کشی^۲ FVIIa را با یک مکانیسم آندوسیتوز وساطت می کند. به نظر می رسد انتهای کربوکسیل (دومین سوم) TFPI برای آندوسیتوز لازم است. بیشتر FVIIa در داخل سلول ها تخریب می شود، ولی میزان کمی از آن به شکل سالم به سطح سلول برگشته و به عنوان منبعی برای FVIIa موجود در گردش خون عمل می کند. همان طور که قبلاً اشاره شد، FVIIa در گردش خون فاقد اثرات مضر است، زیرا تنها به شکل کمپلکس با TF به عنوان پروتئاز فعال می باشد. مهارکننده های پروتئازی از خانواده مهارکننده پروتئاز سرینی (سرپین)^۳ پروتئین های موجود در گردش خون با آنزیم های دیگر سیستم انعقاد خون تعامل نموده و آنها را مهار می کنند. در بین آنها یک ساختمان سوم مشابه با یک هسته مشترک با حدود ۵۰ اسید آمینه وجود دارد. آنتی ترومبین III (AT3) سرپینی است که چندین هیدرولاز سیستم انعقاد خون، ولی اختصاصی تر از همه ترومبین و FXa را مهار می کند. AT3 به شکل کمپلکس با گروه های اولیگوساکاریدی متفاوت هیارین، به طور مؤثرتری ترومبین و FXa را مهار می کند. هیارین یک اولیگوساکارید شدیداً سولفات شده از انواع گلیکوزآمینوگلیکان ها می باشد. هیارین به صورت مخلوطی از اولیگوساکاریدها با دامنه وسیعی از نظر اندازه ملکولی وجود دارد. تعامل هیارین در کمپلکس های مهاری مختلف، وابسته به اندازه است. برای تولید مؤثر کمپلکس مهارکننده ترومبین نیاز به حداقل ۱۸ واحد ساکاریدی می باشد.

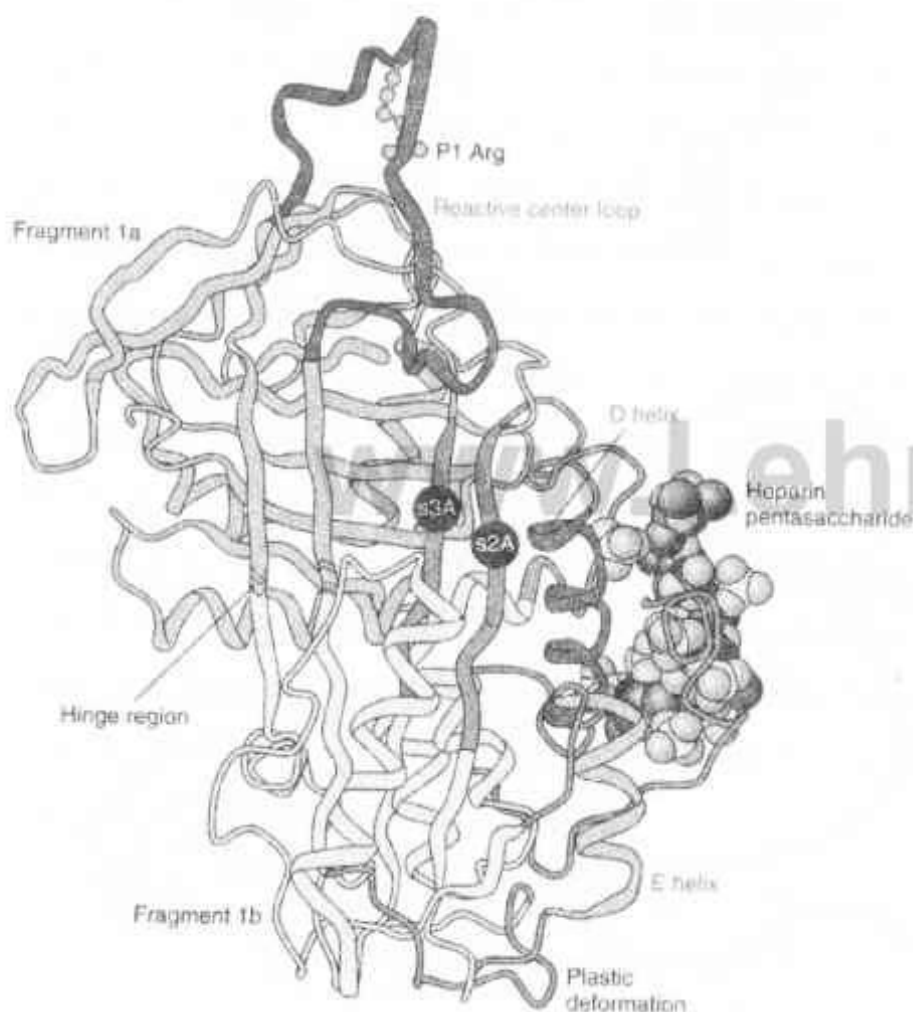
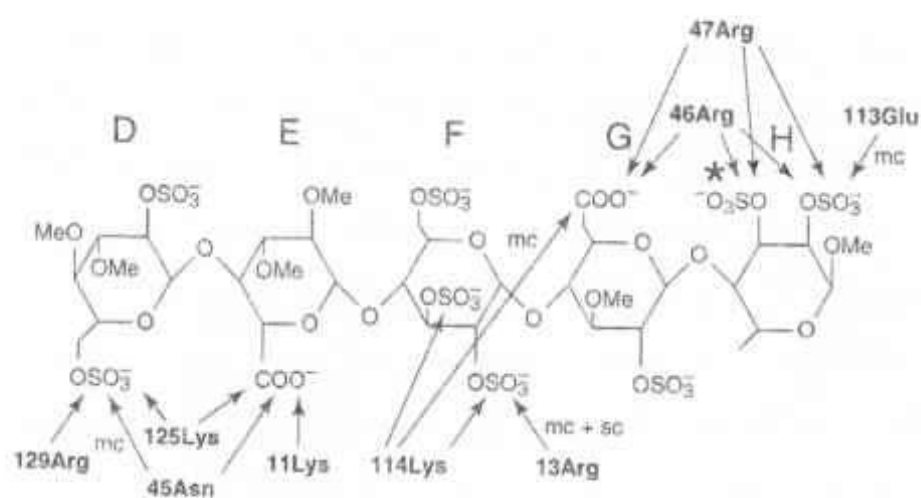


AT3 همچنین کمپلکسی را با یک پنتاساکارید هیارین تشکیل می دهد. ساختمان این پنتاساکارید در شکل ۵۵-۲۳ نشان داده شده است. در شکل ۵۶-۲۳ یک مدل ساختمانی برای AT3 متصل به این پنتاساکارید پلی ساکاریدی نشان داده شده است. این کمپلکس FXa را مهار می کند.



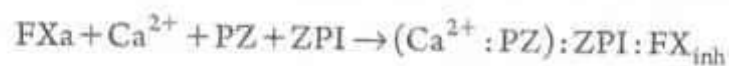
با وجود اینکه AT3 ترومبین و FXa را در غیاب هیارین مهار می کند، هیارین مهار ترومبین را حدود ۹۰۰۰ برابر و مهار FXa را حدود ۱۷۰۰۰ افزایش می دهد.

شکل ۲۳-۵۵ ساختمان شیمیایی پنتاساکارید هپارین و موقعیت‌های مربوط به تعاملات آن با ریشه‌های اختصاصی در آنتی‌ترومبین.



شکل ۲۳-۵۶ قطعه آنتی‌ترومبین که پنتاساکارید هپارین به آن اتصال می‌یابد. قطعه آنتی‌ترومبین در حضور پنتاساکارید هپارین.

مسیر دیگری برای مهار FXa وجود دارد. خون حاوی یک گلیکوپروتئین ۶۲ kDa حاوی Gla به نام پروتئین Z (PZ) می‌باشد. پروتئین Z یک کوفاکتور پروتئینی است که در حضور Ca^{2+} با غشاء تعامل نموده و کمپلکسی را با پروتئین پلاسمایی دیگری به نام مهارکننده پروتئین وابسته به پروتئین Z (ZPI)، یک پروتئین ۷۲ kDa، ایجاد می‌کند. این کمپلکس سبب مهار FXa می‌گردد.



1. Protein Z-dependent protease inhibitor

ترومبوز: نقص‌هایی در مسیر پروتئین C و افزایش میزان فاکتورهای انتقادی

است. شدت مشکل بالینی حوادث ترومبوتیک بستگی به میزان طبیعی بودن و بیان ژنی دیگری دارد که از والد دیگر به ارث رسیده است. مقاومت به پروتئین C فعال شده به دلیل جهش‌های تک-نقطه‌ای در سویستراه‌های آن، یعنی فاکتور Va و فاکتور VIIIa، می‌تواند رخ داده و مانع غیرفعال‌سازی (پروتئولیز) توسط پروتئین C شده و یا آن را به تأخیر می‌اندازد. مهمترین علت شناخته شده یک جهش تک-نقطه‌ای در ژن فاکتور V منجر به RS06Q می‌شود که فاکتور V لیدن^۱ نیز نامیده می‌شود. علت سوم ترومبوز مرتبط با پروتئین C، نقص در پروتئین S می‌باشد. جزئیات اختصاصی کمتری در دسترس قرار دارد که براساس آن بتوان مکانیسم تعامل بین پروتئین C و پروتئین S و همچنین جهش‌های مؤثر بر عملکرد آن را تعیین نمود. هرچند کاملاً واضح است که کمبود پروتئین S نیز منجر به حوادث ترومبوتیک می‌شود. در صورت وجود کمبودهایی در مقادیر وظیفه‌دار پروتئین C، ترومبوز وریدی در تقریباً تمامی یک دوم بیماران در مرحله‌ای از زندگی آنها رخ خواهد داد.

به نظر می‌رسد بیمارانی که مقادیر بالای FIX، FVIII یا FXI را دارند، مستعد ترومبوز وریدی هستند. خطر ترومبوز حاصل از این فاکتورها در مقایسه با حالت مرتبط با پروتئین C که در بالا شرح داده شد، کمتر می‌باشد، ولی چندین افزایش این فاکتورها سبب افزایش خطر خواهد شد. علت پوشیمایی نامشخص است، ولی جهش‌های ژنی ارثی و یافت‌نشده احتمالاتی را مطرح می‌کنند.

1. FV-Leiden

چهار پروتئین اصلی در فعالیت پروتئین C در تنظیم انعقاد خون درگیر هستند: خود پروتئین C، پروتئین S به عنوان کوفاکتوری برای پروتئین C، فاکتور Va، و فاکتور VIIIa. دو پروتئین اخیر سویستراهایی برای عمل کاتالیتیک کمپلکس پروتئین‌های C-S هستند. جهش در هر کدام از اینها منجر به ترومبوز وریدی همراه با شدت‌های مختلف می‌شود. جهش‌های از ابتدا در مبتلایان به کمبود پروتئین C نوع I شناسایی شده است. یکی از اینها جهش بد معنی، یک ترانزیشن T به C، همراه با تغییر ریشه اسید آمینه ۲۷۰ از سرین به پرولین (Ser270Pro) می‌باشد که منجر به کاهش فعالیت می‌شود. ژن مربوط به پروتئین C بر روی کروموزوم ۲ قرار دارد و حاوی ۹ اگزون و ۸ اینترون است. جهش از ابتدای دیگر حذف 5-bp (در پایین مشخص شده است) می‌باشد که در محل اتصال اگزون VI به اینترون f قرار دارد و منجر به خواندن قسمت‌هایی از این اینترون می‌شود.

Exon VI ◊ Intron f

توالی طبیعی:

CAC CCC GCAG ◊ GTGAGAAGCCCCCAATAT- - -
His Pro Ala

توالی جهش‌یافته:

CAC CCC GCAGGA GCC CCC AAT AT- - -
His Pro Ala Gly Ala Pro Asn- - - - -

توالی که در حالت طبیعی ترجمه می‌شود، با قلم ضخیم نشان داده شده

مهارکننده پروتئین‌سازی وابسته به پروتئین Z (ZPI) در غیاب PZ سبب مهار FXIa شده و این اثر مهارتی توسط هپارین تسریع می‌گردد. ZPI با یا بدون PZ هیچ فعالیت قابل اندازه‌گیری برای مهار پروتئین‌های دیگر، شامل ترومبین، FIXa، FVIIa و پروتئین C، ندارد.

غیرفعال‌سازی FVa و FVIIIa

پروتئین C (PC) به عنوان یک پروتئین حاوی Gla، در یک کمپلکس متصل به غشاء ترومبین، ترومبومودولین^۱ و یون‌های کلسیم فعال می‌شود. پروتئین C برای فعالیت نیاز به کوفاکتور پروتئینی دیگری به نام پروتئین S (PS) دارد که یک پروتئین ۷۵ kDa حاوی Gla است. کمپلکس

1. Thrombomodulin

یک نگاه دقیق تر ۱۰-۲۳

ترومبومودولین

ترومبومودولین حاوی ۵۶۰ اسید آمینه است که همولوژی توالی با گیرنده لیوپروتئین با چگالی پایین را نشان می‌دهد، ولی همولوژی بسیار کمی با فاکتور بافتی دارد. شباهت زیادی در دومن‌های عملکردی بین فاکتور بافتی و ترومبومودولین وجود دارد، که هر کدام از آنها یک گیرنده و فعال‌کننده یک پروتئاز است.

PC:PS از طریق غیرفعال‌سازی فاکتورهای Va و VIIIa سبب مهار انعقاد می‌شود. غیرفعال‌سازی FVa و FVIIIa از طریق شکستن پیوندهای پپتیدی در ریشه‌های اختصاصی آرژینین صورت می‌پذیرد. کمبود و یا جهش در پروتئین S و پروتئین C می‌تواند منجر به بیماری‌های ترومبوتیک شود (ارتباط بالینی ۱۷-۲۳). بیماری همچنین در زمانی ممکن می‌باشد که جهش‌هایی در FVa یا FVIIIa وجود دارند که بر روی توانایی آنها در عمل به عنوان کوفاکتور تأثیر نمی‌گذارند، ولی بر روی جایگاه‌های تجزیه کمپلکس در واکنش‌های غیرفعال‌سازی اثر می‌کنند.



ترومبومودولین یک گلیکوپروتئین عمومی موجود در غشاء سلول‌های آندوتلیال است (نگاه دقیق تر ۱۰-۲۳). ترومبومودولین گیرنده‌ای برای ترومبین است. در کمپلکس ترومبین-ترومبومودولین، Ca^{2+} ، ترومبین کاهش تمایل برای فیبرینوژن و افزایش تمایل برای پروتئین C را دارد. لذا فعالیت ترومبومودولین از پیش‌انعقادی به ضدانعقادی تغییر می‌کند.

ترومبین (شکل ۵۷-۲۳) ممکن است در آزمایشگاه با دو کونفورماسیون وجود داشته باشد که یکی از آنها ویژگی بالایی برای تبدیل فیبرینوژن به فیبرین دارد و کونفورماسیون دیگر ویژگی پایینی برای تبدیل فیبرینوژن دارد، ولی ویژگی آن برای اتصال به ترومبومودولین و برای فعال‌سازی پروتئولیتیک پروتئین C بالا است. این اشکال را به ترتیب اشکال سریع و آهسته‌گویند. این نوع مکانیسم پس‌توریدی پویا برای توقف فرایند انعقاد در نقطه شروع آن مهم است.

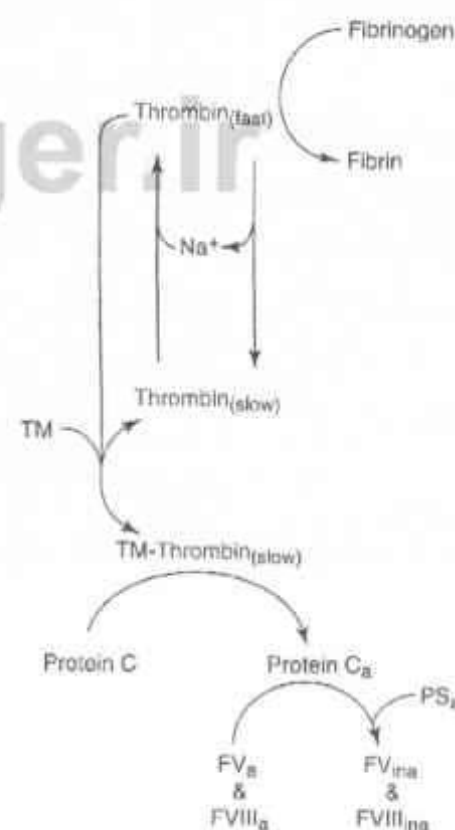
همچنین یک مهارکننده اختصاصی برای پروتئین C وجود دارد. مهارکننده پروتئین C^۱ (PCI) در پلازما، پلاکت‌ها و مگاکاریوسیت‌ها یافت شده است. ADP، اپی نفرین، ترومبین و ملکول‌های دیگری که فعالیت پلاکتی را تحریک می‌کنند، در هنگام تحریک سبب آزادسازی حدود ۳۰٪ PCI از پلاکت‌ها می‌شوند. همانند اکثر واکنش‌های دیگری که مورد بحث قرار گرفتند، غیرفعال‌سازی پروتئین C فعال‌شده^۲ (APC) توسط PCI در سطوح غشایی انجام می‌شوند.

فاز فیبرینولیز هموستاز (فاز ۳)

فیبرینولیز نیاز به پلازمینوژن و فعال‌کننده بافتی پلازمینوژن

(tPA) در جهت تولید پلازمین دارد

واکنش‌های فیبرینولیز در شکل ۵۸-۲۳ نشان داده شده‌اند. لیز لخته فیبرینی از طریق عمل آنزیم پلازمین رخ می‌دهد که طی عمل فعال‌کننده بافتی پلازمینوژن^۳ (t-PA یا TPA) از پلازمینوژن تولید می‌شود. پلازمینوژن تمایل بالایی برای لخته‌های فیبرینی دارد. پلازمینوژن

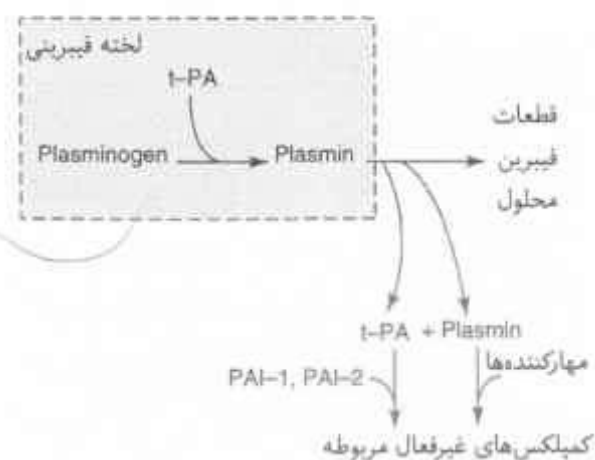


شکل ۵۷-۲۳ اشکال کونفورماسیونی ترومبین حاصل از تعامل آن با ترومبومودولین. در غیاب ترومبومودولین، ترومبین تمایل بالایی برای فیبرینوژن دارد، ولی در حضور (کمپلکس با) ترومبومودولین، به شکل با تمایل بالا برای پروتئین C تغییر می‌کند.

1. Protein C Inhibitor

2. Activated protein C

3. Tissue plasminogen activator



شکل ۲۳-۵۸ حل لخته توسط پلازمین، پلازمینوژن در داخل ماتریکس لخته توسط t-PA به پلازمین فعال می‌شود. این واکنش‌ها در داخل کادر این شکل نشان داده شده‌اند.

در داخل لخته انتشار یافته و یا در داخل آن غوطه‌ور می‌شود و کمپلکس‌هایی را با فیبرین در سرتاسر نواحی مختلف شبکه فیبرینی به وجود می‌آورد. t-PA نیز به لخته‌های فیبرینی اتصال می‌یابد (یک نگاه دقیق‌تر ۱۱-۲۳) و با تجزیه اختصاصی پیوند، پلازمینوژن را به پلازمین فعال می‌سازد. پلازمین لخته فیبرینی را هیدرولیز نموده و تولید پپتیدهای محلولی می‌کند که توسط کبد از گردش خون برداشت و تخریب می‌گردند.

مهارکننده‌های پروتئینی فعالیت t-PA را فعال می‌کنند. براساس اختلافات ایمونولوژیکی، چهار نوع مهارکننده t-PA مورد شناسایی قرار گرفته‌اند که دو نوع سریعاً با t-PA واکنش نموده و برای آن اختصاصی هستند. اینها شامل مهارکننده فعال‌کننده پلازمینوژن نوع ۱ (PAI-1) و مهارکننده فعال‌کننده پلازمینوژن نوع ۲ (PAI-2) می‌باشند. PAI-2 انسانی حاوی ۴۱۵ ریشه اسید آمینه است.

شروع و توقف انعقاد خون اساساً از نظر نوع فرایند، تعاملات پروتئین‌ها، تشکیل کمپلکس‌های چندآزمی، و پروتئولیز مشابه هستند. هر دو یک طرفه بوده و تنها مکانیسم برگردن پروتئین‌ها، ستر آنها می‌باشد.

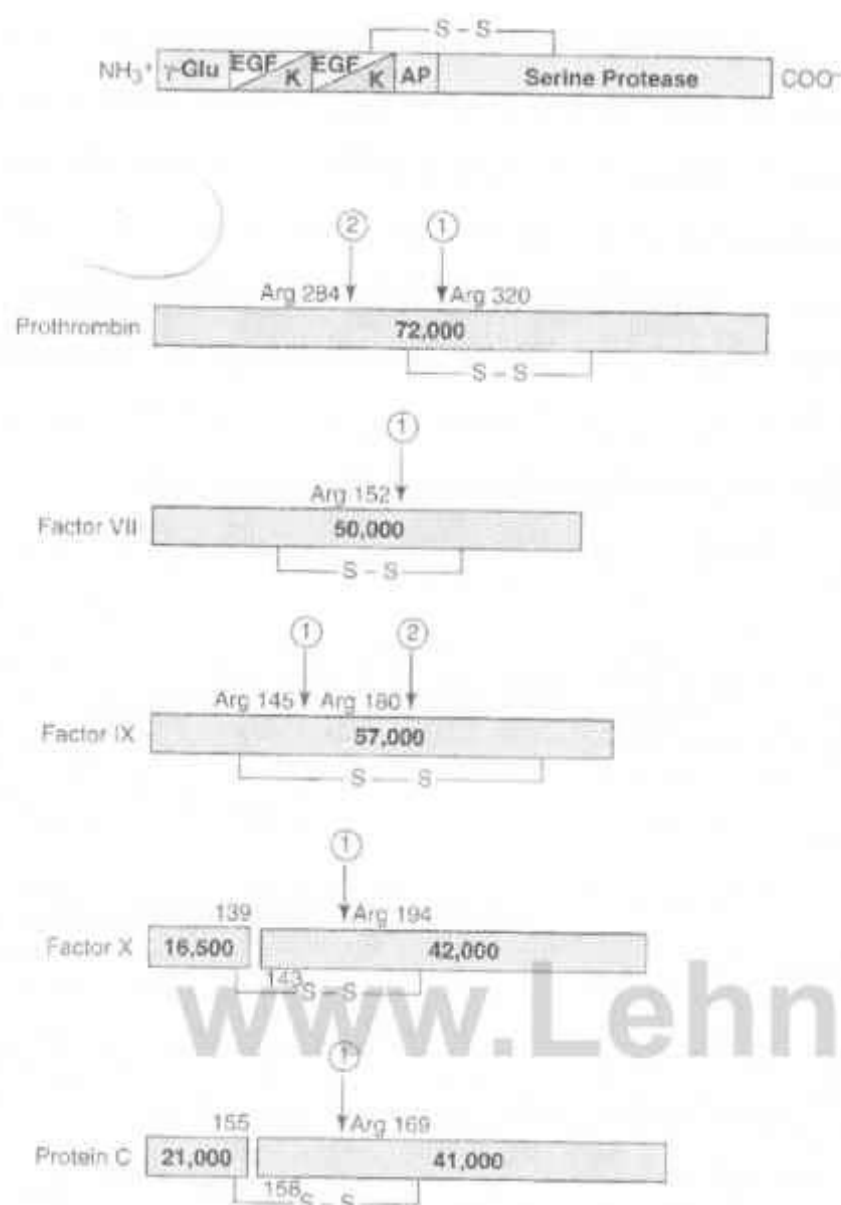
نقش ریشه‌های Gla در فاکتورهای انعقادی

تغییر بعد از ترجمه بسیاری از پروتئین‌های درگیر در انعقاد خون منجر به تولید ریشه‌های ۷-کربوکسی‌گلوتامیل (Gla) می‌شود که آنها را به شلاتورهای فوق‌العاده یون‌های کلسیم تبدیل می‌کند. Ca^{2+} کمپلکس‌هایی را با ریشه‌های Gla این فاکتورها ایجاد کرده و سبب القاء ایجاد حالات کونفورماسیونی و الکترونیکی می‌شوند که تعامل آنها با گیرنده‌های غشایی را تسهیل می‌کنند. Ca^{2+} همچنین به محل‌هایی غیر از ریشه‌های Gla اتصال یافته و تغییرات کونفورماسیونی را به وجود می‌آورد که فعالیت کاتالیتیک را تسریع می‌کنند. شواهد این اثر دوم Ca^{2+} از این مشاهده حاصل می‌شوند که فعال‌سازی حداقل یکی از آنزیم‌ها منجر به شکسته شدن و حذف ناحیه انتهایی آمینو حاوی ریشه‌های Gla می‌گردد، ولی یون‌های کلسیم همچنان برای شرکت مؤثر آن در انعقاد خون لازم هستند.

نمایش‌های شماتیک ساختمان پنج پروتئین حاوی Gla فهرست شده در جدول ۹-۲۳، در شکل ۲۳-۵۹ نشان داده شده‌اند. ریشه‌های Gla در ناحیه انتهایی آمینوی ملکول‌ها قرار داشته که مشابه با یک ناحیه ساختمانی در فاکتور رشد اپیدرمی است که ممکن است نقشی را در تسهیل فرایند ترمیم داشته باشد. فعال‌سازی زیموژن‌های درگیر در انعقاد خون، عموماً در محل پیوندهای پپتیدی صورت می‌گیرد که بین ریشه‌های سیستمی قرار دارند که پیوندهای دی‌سولفیدی ایجاد کرده‌اند (نگاه دقیق‌تر ۱۲-۲۳). پروترومبین تنها زیموژنی است که فعال‌سازی آن با شکستن یک پیوند در توالی اولیه خارج از یک پل دی‌سولفیدی رخ می‌دهد و جدایی این قسمت حاوی پپتید Gla تسهیل می‌شود (شکل ۴۷-۲۳).

آرایش ساختمانی فعال‌کننده بافتی

t-PA یک پروتئین ۷۲ kDa حاوی یک دومین فاکتور رشد در نزدیکی انتهای آمینو، دو دومین کرینگل مجاور که با فیبرین تعامل می‌کنند، و یک دومین پروتئازی نزدیک به انتهای کربوکسیل است. دومین‌های کرینگل توالی‌های حفظ‌شده‌ای هستند که به صورت قوس‌های بزرگی تا می‌شوند که توسط پیوندهای دی‌سولفیدی تثبیت می‌گردند. اینها برای تعاملات پروتئین-پروتئینی مهم هستند که با چندین فاکتور انعقادی خون رخ می‌دهند. t-PA با تجزیه یک پیوند Arg-Ile در جهت تولید یک زنجیر سنگین و یک زنجیر سبک فعال می‌شود. زنجیر سبک فعالیت سرین پروتئازی دارد.



شکل ۵۹-۲۳ (a) ساختمان عمومی پروتئین‌های حاوی γ -کربوکسی‌گلوتامیل. (b) سازماندهی ساختمانی زیموژن‌ها و جایگاه‌های تجزیه آنها به منظور فعال‌سازی.

نقش ویتامین K در واکنش‌های پروتئین کربوکسیلاز

تغییر پروترومبین، پروتئین C، پروتئین S، پروتئین Z، و فاکتورهای VII، IX و X در جهت تولید ریشه‌های Gla طی سنتز آنها توسط یک کربوکسیلاز موجود در سمت مجرای شبکه آندوپلاسمی انجام می‌شود. ویتامین K (فیتونادیون، ویتامین «انعقاد») کوفاکتور ضروری برای این کربوکسیلاز است. دی‌هیدروکینون یا شکل احیاء شده ویتامین K (شکل ۶۰-۲۳)، توسط O_2 به شکل اپوکسیدی اکسیده می‌گردد. (نگاه دقیق‌تر ۱۳-۲۳). این اپوکسید توسط آنزیم‌هایی که به دی‌تیول‌هایی نظیر تیوردوکسین به عنوان کوفاکتور نیاز دارند، به دی‌هیدروکینون تبدیل می‌گردد. آنالوگ‌های ویتامین K سبب مهار دی‌هیدروکینون ردوکتازها شده و سبب تبدیل تمامی ویتامین K موجود به شکل اپوکسیدی می‌گردند که در واکنش کربوکسیلاسیون فعالیت ندارند. واکنش کربوکسیلاسیون کلی به صورت زیر می‌باشد:

یک نگاه دقیق‌تر ۱۲-۲۲

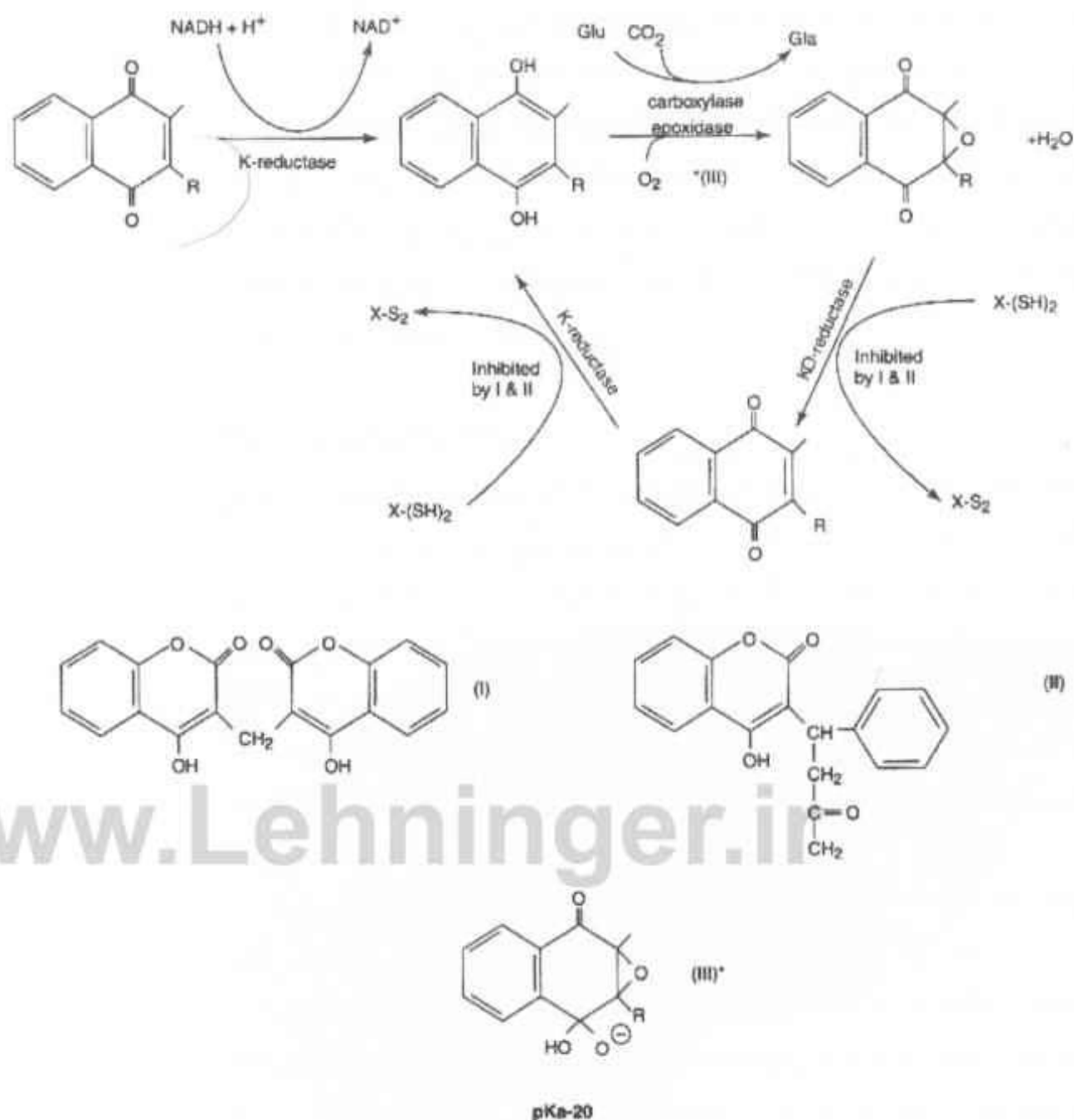
فعال‌سازی زیموژن‌های درگیر در انعقاد خون

فعال‌سازی ممکن است نتیجه از دست رفتن پیوندهای کوچک قرار گرفته در بین پیوندهای دی-سولفیدی باشد یا نباشد. فاکتور VII با تجزیه یک پیوند $Arg^{152}-Ile^{153}$ فعال می‌شود. فاکتور IX با تجزیه در Arg^{180} و Arg^{145} همراه با آزادسازی یک پیوند حدود ۱۱ kDa، فعال می‌شود. فاکتور X حاوی دو زنجیر است که توسط یک پل دی‌سولفیدی به یکدیگر اتصال دارند. این فاکتور با تجزیه زنجیر سنگین آن در پیوند $Arg^{194}-Ile^{195}$ فعال می‌گردد. ریشه‌های Gla در زنجیر سبک قرار دارند. پروتئین C نیز حاوی یک زنجیر سنگین و یک زنجیر سبک است که توسط یک پیوند دی‌سولفیدی بیکدیگر اتصال دارند. این فاکتور با تجزیه یک پیوند $Arg-Ile$ در موقعیت ۱۶۹ فعال می‌گردد.

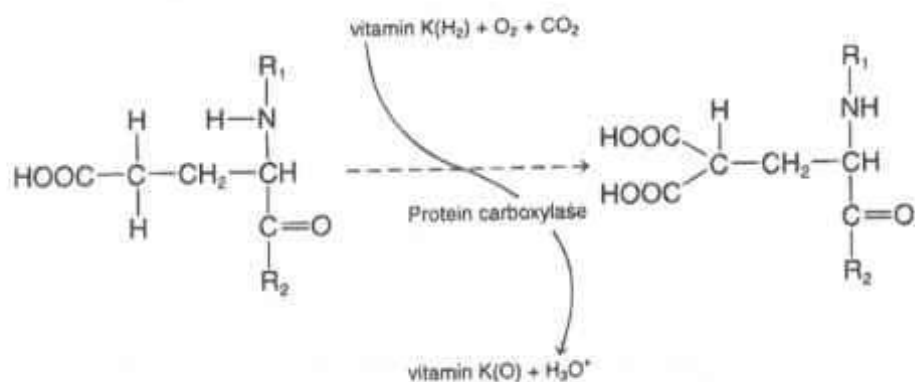
یک نگاه دقیق‌تر ۱۲-۲۲

مکانیسم احتمالی فعالیت ویتامین K در کربوکسیلاسیون پروتئین

یک مکانیسم باورکردنی مستلزم افزودن اکسیژن ملکولی به موقعیت C1 دی‌هیدرو- ویتامین K و سپس نوآوری آن به یک آلکوکسید با pK_a حدود ۲۰ می‌باشد. این ترکیب واسطه به عنوان یک باز قوی عمل کرده و یک پروتون را از کریلین γ -متیلن گلوتامات برمی‌دارد تا تولید یک کربانیون شود که به آن CO_2 می‌تواند با یک مکانیسم نوکلئوفیلی اضافه شود (شکل ۶۰-۲۳).



شکل ۶-۲۳ چرخه ویتامین K در هنگام فعالیت در واکنش‌های کربوکسیلاسیون γ -گلوتامیل. X-S_2 و $\text{X}(\text{SH})_2$ به ترتیب اشاره به اشکال احیاء شده و اکسید شده یک تیوردوکسین دارند. ردوکتازهای ویتامین K وابسته به NADH و وابسته به دی‌تیول، آنزیم‌های متفاوتی هستند. K و KO ردوکتازهای وابسته به دی‌تیول، توسط دیکومارول (I) و وارفارین (II) مهار می‌شوند (* ترکیب آلکوکسید احتمالی (III) SIB 13 را ببینید).



ساختمان دو آنالوگ، شامل دی‌کامارول و وارفارین، که با عمل ویتامین K تداخل می‌کنند، در شکل ۶۰-۲۳ نشان داده شده است. در حیوانات تحت درمان با دوز بالای این ترکیبات، پروترومبین، پروتئین C، پروتئین S، پروتئین Z، فاکتورهای VII، IX و X به همراه سایر پروتئین‌های حاوی Gla، بعد از ترجمه تغییر داده نشده و به همین دلیل در اتصال به Ca^{2+} غیرمؤثر بوده و نمی‌توانند در انعقاد خون شرکت کنند. از آنجایی که دی‌کومارول و وارفارین تنها بر روی سنتز فاکتورهای حاوی Gla اثر می‌کنند، اثری بر روی انعقاد خون در لوله آزمایش ندارند.

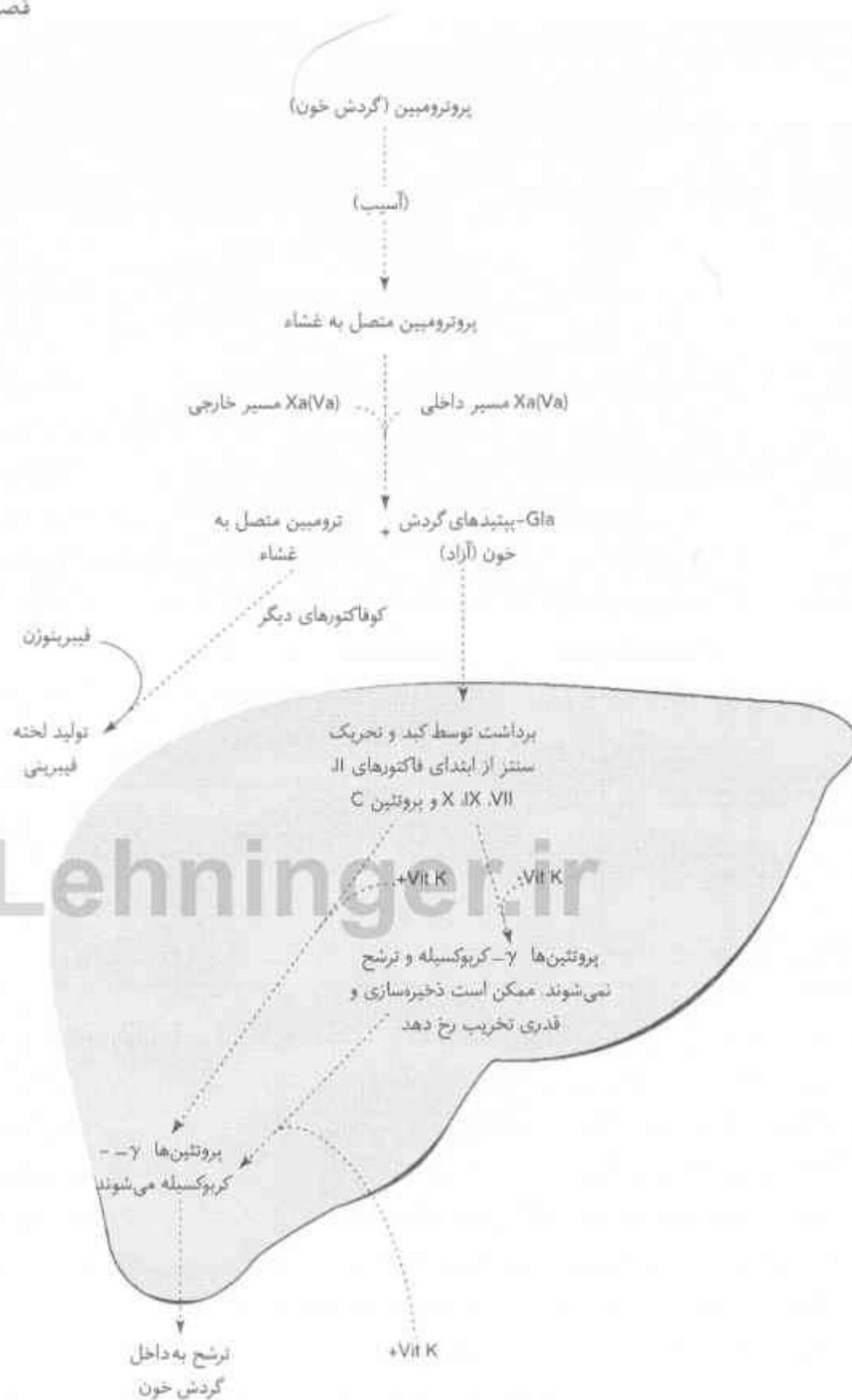
کنترل سنتز پروتئین‌های حاوی Gla

پپتیدهای انتهایی آمینوی حاوی Gla که در اثر فعال‌سازی پروترومبین آزاد می‌شوند، توسط کبد از گردش خون برداشت می‌گردند. این پپتیدها سنتز از ابتدای پروتئین‌های حاوی Gla مورد نیاز برای انعقاد را تحریک می‌کنند (شکل ۶۱-۲۳). این پروتئین‌ها حتی در غیاب ویتامین K یا در حضور آنتاگونیست‌های ویتامین K سنتز می‌شوند، ولی فاقد ریشه‌های Gla هستند و در انعقاد خون غیرمؤثر می‌باشند. به علاوه، به داخل گردش خون ترشح نمی‌شوند. برخی در داخل کبد باقی مانده و برخی نیز تخریب می‌شوند. وقتی ویتامین K در اختیار قرار می‌گیرد و یا به مقادیر به اندازه کافی بالا برای غلبه بر آنتاگونیست‌ها اضافه می‌گردد، پروتئین‌های تولیدی کربوکسیله شده و به داخل گردش خون آزاد می‌شوند.

فعال‌سازی انعقاد خون یک فرایند یک-طرفه^۱ است. استفاده از پپتیدهای حاوی Gla پروترومبین برای پیام‌رسانی به کبد جهت سنتز مقادیر بیشتر این پروتئین‌ها سبب حفظ غلظت آنها در گردش خون می‌شود. پایش بیماران تحت درمان طولانی-مدت با آنتاگونیست‌های ویتامین K برای اطمینان از عدم خاموش‌سازی کامل تولید پروتئین‌های حاوی Gla لازم است. وقتی تمامی این فرایندها به شکل مناسبی عمل کنند، هموستاز حاصل می‌شود.

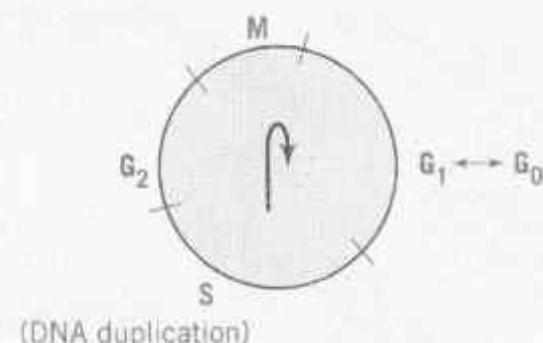
1. De novo

2. One-way



شکل ۶۱-۲۳ نقش Gla-پپتیدها در تنظیم سنتز از ابتدای فاکتورهای انعقادی.

(Chromatid separation and cell division)



چرخه سلولی، مرگ سلولی برنامه ریزی شده و سرطان

داروهای ضدسرطان با هدف ملکولی ۲۴-۲

۱۳۵۶

علل محیطی سرطان های انسانی ۲۴-۳

۱۳۵۸

سرطان ۱۳۴۷ • ۲۴-۴

ارتباطات بالینی

DNA ویروس های اونکوژنیک ۱۳۵۰ • ۲۴-۱

۲۴-۱ • مقدمه ۱۳۳۰

۲۴-۲ • چرخه تقسیم سلولی ۱۳۳۰

۲۴-۳ • آپوپتوز: مرگ سلولی برنامه ریزی شده

۱۳۴۰

www.Lehninger.ir

مفاهیم کلیدی

- از نظر بیوشیمیایی چرخه تقسیم سلولی به دو فاز شدیداً تحت تنظیم تقسیم می شود که توسط کینازهای وابسته به سیکلین (Cdks) کنترل می گردند. Cdks از طریق سنتز و تخریب سیکلین ها، فسفریلاسیون Cdks و اثرات مهار، تنظیم می شوند.
- بسیاری از فاکتورهای رونویسی (tfs) در کنترل تقسیم سلولی نقش دارند. فسفریلاسیون پروتئین حساسیت رتینوبلاستوم (Rb) منجر به آزادسازی E2F (یک rf) و ورود به فاز S می شود. p53 (یک rf) با افزایش بیان یک مهارکننده Cdk، چرخه سلولی را متوقف می سازد.
- میرهای پیام رسانی میتوزی سبب فعال سازی Ras می شود که خود یک آبشار کینازی MARK را فعال می کند که در ادامه منجر به بیان Myc در جهت افزایش رونویسی سیکلین های G₁/S می گردد.
- مرگ سلولی برنامه ریزی شده (آپوپتوز)
- تقسیم سلولی با مرگ سلولی برنامه ریزی شده در جهت حفظ هومئوستاز متعادل می گردد. مسیر گیرنده مرگ (مسیر خارجی) و مسیر میتوکندریایی (مسیر داخلی) سبب تسریع در مرگ سلولی همراه با فعال سازی یک
- آبشار از آنزیم های پروتئازی سیتوپلاسمی (کاسپازها) می شود. پیام مسیر گیرنده مرگ از طریق فعال سازی پرو-کاسپاز ۸ انتقال می یابد. مسیر داخلی مستلزم آزادسازی سیتوکروم c در زمانی می باشد که پروتئین های میتوکندریایی Bax و Bak غشاء سلول را نفوذپذیر می کنند. سایر پروتئین ها مانع فعال سازی Bax و Bak می شوند. سیتوکروم c آزاد شده، پرو-کاسپاز ۹ را فعال می کند.
- سرطان
- تومورهای سلولی بدخیم با تقسیم سلولی نامنظم، مقاومت به آپوپتوز، نامیرایی و توانایی در متاستاز و القاء رگزایی مشخص می شوند.
- جهش های متعددی در پرواونکوژن ها و ژن های فرونشاندنده تومور لازم است تا با یکدیگر تولید سرطان کنند. سلول های موجود در یک تومور هتروژنیک هستند، ولی تمامی آنها از یک سلول پیش ساز تولید می شوند.
- مسیرهای بیوشیمیایی غیرطبیعی موجود در سرطان با آنالیزهای ژنومیکی، ترانس کریپتومیکی و پروتئومیکی مشخص می گردند که منتهی به تشخیص مجزا و درمان اختصاصی آن سرطان می شوند.

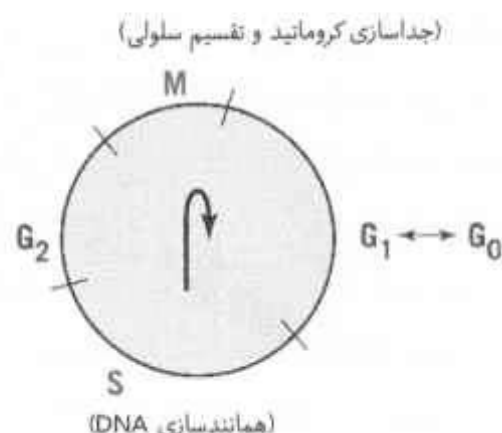
۱- ۲۴ • مقدمه

مسیرهای بیوشیمیایی تنظیم‌کننده تقسیم سلولی و مرگ سلولی، در حد فاصل بیولوژی سلولی و بیوشیمی قرار دارند. این مسیرها نیازمند پروتئین‌هایی برای انتقال پیام‌ها هستند؛ این انتقال اغلب از طریق فعالیت این پروتئین‌ها به عنوان آنزیم صورت می‌پذیرد ولی همچنین ممکن است به واسطه توانایی آنها به عنوان پروتئین‌های پیام‌رسان در اتصال به پروتئین‌های دیگر و انتقال پیام از طریق تغییرات کونفورماسیونی القاء شده در پروتئین‌های مرتبط به انجام برسد. فعالیت‌های آنزیمی که عموماً در مسیرهای پیام‌رسانی وجود دارند، انواع مربوط به کینازها، فسفاتازها، پروتئینازها، و اوبی‌کوئین‌ها می‌باشند. در حالی که پیام‌ها متشکل از واکنش‌های آنزیمی قابل شناسایی یا تغییرات کونفورماسیونی القاء شده توسط پروتئین هستند، مسیرهای تنظیم تقسیم سلولی و مرگ سلولی پیچیده هستند. برخلاف ادامه مسیر خطی ساده پیام‌ها از یک ملکول به ملکول دیگر مسیر، این مسیرها را می‌توان همانند یک شبکه مسیرهای پیام‌رسان موازی در نظر گرفت که در گره‌ها یا مراکز با یکدیگر تبادل اطلاعات می‌کنند. ورودی‌ها توسط این شبکه‌ها به طریق وابسته به نوع سلول و قدرت و دوره زمانی پیام‌های خارجی و داخلی دریافتی سلول، تفسیر شده تا خروجی حاصل گردد که ممکن است سبب تقسیم، مرگ، پیری یا تمایز سلولی شود. ما تنها یک شناخت ابتدایی از نحوه عملکرد این شبکه‌ها در جهت تولید یک خروجی اختصاصی داریم. برای ورودی‌های متعدد، پیچیدگی شبکه سبب می‌شود در غیاب الگوریتم‌های کامپیوتری برای مدل‌سازی تعاملات گره‌ای متعدد که در انواع مختلف سلول‌ها و شرایط محیطی متفاوت وجود دارند، نتوان خروجی‌ها را پیش‌بینی نمود. در این فصل، این مسیرها به شکل مرسوم خطی شرح داده می‌شوند تا شناخت پایه‌ای از مسیرهای اولیه‌ای حاصل شود که اساس این شبکه‌های پیام‌رسانی پیچیده را تشکیل می‌دهند. در بحث کینازهای فرودست Ras و تنظیم هر دو فرایند تقسیم سلولی و مرگ سلولی توسط آنها (ص ۱۳۴۰) ممکن است بتوان پیچیدگی این مسیرها را درک نمود.

برای حفظ هم‌نوشتاز سلولی در ارگانیسم بالغ، در یک واحد زمانی مشخص، تعداد برابری سلول متولد شده و می‌میرند. لذا لازم است تقسیم سلولی با مرگ سلولی متعادل شده و مسیرهای هر دو فرایند تقسیم سلولی و مرگ سلولی فعالیت برابری داشته باشند. انحرافات این مسیرها اغلب به سرطان منتهی می‌شوند. در آخرین قسمت این فصل به اساس بیوشیمیایی سرطان می‌پردازیم.

۲- ۲۴ • چرخه تقسیم سلولی

بر اساس یک مدل چرخه سلولی، مراحل این چرخه به چهار فاز تقسیم می‌شوند (شکل ۲۴-۱). در فاز S، DNA کروموزومی دوبرابر شده و در فاز M میتوز سبب جدایی کروموزوم‌ها،



شکل ۲۴-۱ فازهای چرخه سلولی. میتوز در فاز M و سنتز DNA در فاز S رخ می‌دهد. اینتر فاز شامل فازهای G_1 ، S و G_2 است. فاز G_0 در تعادل با فاز G_1 است. سلول‌های موجود در فاز G_0 یا خاموش و یا پیر هستند.

جدول ۲۴-۱ • مراحل فاز M که به طریق میکروسکوپی قابل مشاهده هستند

۱. DNA به شکل کروموزوم‌ها متراکم می‌شود (۴۶ کروموزوم در سلول‌های انسانی).
۲. سانتروم‌ها جدا شده و دوک‌های میتوتیک از سانتروم‌ها تشکیل می‌شوند.
۳. غشاء هسته یکپارچگی خود را از دست می‌دهد.
۴. میکروتوبول دوک به کروموزوم‌ها اتصال می‌یابد.
۵. کروموزوم‌ها در محور طولی سلول در یک خط قرار می‌گیرند.
۶. کروماتیدهای خواهر جدا و حول دو سانتروم جمع می‌شوند تا دو مجموعه از کروموزوم‌ها حاصل گردد.
۷. غشاء هسته در اطراف هر مجموعه کروموزومی تشکیل می‌شود.
۸. کروموزوم‌ها غیرمتراکم می‌شوند.
۹. غشاء پلاسمایی سلول والد را به دو سلول زاده تقسیم می‌کند (سیتوکینز).

اندامک‌های سلولی و سیتوپلاسم سلول مادری به دو سلول اولاد می‌شود. فازهای شکاف^۱، شامل G_1 و G_2 ، دو فاز S و M را از یکدیگر جدا می‌کنند. در یک مدل ساده‌تر چرخه سلولی، تقسیم سلولی به میتوز (M) و یک ایشتر فاز (I) تقسیم می‌شود که ترکیبی از فازهای G_1 ، S و G_2 است. با وجود اینکه طول زمان فاز M کوتاه‌تر از سایر فازها است، ولی پیچیدگی خاصی دارد. در یک سلول فیروپلاستی که یکبار در هر ۲۴ ساعت تقسیم می‌شود، فاز M حدود ۱ ساعت طول می‌کشد، در حالی که فاز S حدود ۱۰ تا ۱۲ ساعت و دو فاز دیگر (G_1 و G_2) ۱۱ تا ۱۳ ساعت باقیمانده را شامل می‌شوند. مراحل قابل مشاهده فاز M در جدول ۲۴-۱ آورده شده‌اند. در حالی که برجسته‌ترین فرایندها در فاز M رخ می‌دهند، فرایندهای بیوشیمیایی ضروری در هر فاز رخ می‌دهد و قبل از پیشرفت سلول به فاز بعدی لازم است فاز قبلی کامل گردد. هر فاز تحت تنظیم دقیق توسط نقاط واریسی^۲ بیوشیمیایی قرار دارد که شامل دستورات توقف یا عبور می‌باشند که پیشرفت به مرحله بیوشیمیایی بعدی را در مسیر تقسیم سلولی تنظیم می‌کنند.

فاز دیگری که در تعادل با G_1 است، فاز G_0 می‌باشد که در آن سلول یا در یک وضعیت ساکن و یا پیر قرار دارد. یک سلول ساکن^۱ در چرخه سلولی شرکت نمی‌کند، ولی توسط یک محرک میتوتیک، نظیر افزایش غلظت یک فاکتور رشد در محیط خارجی، می‌تواند القاء شده و دوباره وارد چرخه سلولی شود. برعکس یک سلول پیر^۲ حتی در حضور فاکتورهای رشد میتوتیک نمی‌تواند دوباره وارد چرخه سلولی شود، انواع مختلف سلول‌ها از نظر فراوانی تقسیم سلولی و بنابراین میزان زمان ساکنی که در فاز G_0 سپری کرده‌اند، با یکدیگر اختلاف دارند. گرچه فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اپی‌تلیال زمان بسیاری کمی یا هیچ زمانی را در فاز G_0 سپری نمی‌کنند، سلول‌های کبدی بالغین سالی یکبار تقسیم می‌شوند و سلول‌های مغز بالغین هرگز تقسیم نمی‌شوند. لذا سلول‌های کبد و مغز بالغین بیشتر زمان خود را در فاز G_0 می‌گذرانند. در G_0 پروتئین‌های مهم مسیر چرخه سلولی، شامل کینازهای وابسته به سیکلین، وجود ندارند.

تنظیم چرخه سلولی

چرخه سلولی توسط فعالیت کینازهای وابسته به سیکلین^۳ (Cdk) تنظیم می‌شود که فسفریلاسیون زنجیرهای جانبی سرین و ترئونین موجود در سوبستراهای پروتئینی را کاتالیز می‌کنند. سپس پروتئین‌های فسفریله حاصل فعالیت‌های مهمی را در مسیرهای چرخه سلولی ایفاء می‌کنند. فعالیت Cdk توسط پروتئین کینازها و فسفاتازها، یا اتصال به پروتئین سیکلین، و در حضور یا غیاب پروتئین‌های مهارکننده Cdk، به دقت تنظیم می‌شود.

در سلول‌های پستانداران، هترودیم‌های Cdk-سیکلین متفاوت، مراحل یا فازهای مختلف چرخه سلولی را تنظیم می‌کنند. در برخی موارد، یک فعالیت خاص Cdk در پیش از یک فاز و یا در یک ایترفاز لازم است (شکل ۲-۲۴). در هر صورت، ابتدا یک پروتئین سیکلین اختصاصی-Cdk سنتز شده تا با اتصال به Cdk خود تولید یک هترودیم Cdk-سیکلین کند. سپس فسفات‌های فعال‌کننده خاص توسط کیناز فعال‌کننده وابسته به سیکلین^۴ (CAK) اضافه شده و فسفات‌های مهارتی توسط یک CDC25 فسفاتاز برداشت می‌شوند تا با تولید فعالیت Cdk، مرحله مورد نظر چرخه سلولی شده و با تخریب سیکلین پلی‌اوبی‌کوئیتینه، فعالیت Cdk مربوط به آن خاموش می‌شود و اجازه پیشرفت چرخه سلول به مرحله بعدی مسیر را می‌دهد. لذا برای فاز M در سلول‌های انسانی، Cdk فاز M (Cdk1) به سیکلین M (سیکلین B) اتصال می‌یابد. سپس فعالیت Cdk توسط هر دو فعالیت کینازهای فعال‌کننده و مهارکننده به همراه فسفاتاز فعال‌کننده آن تنظیم می‌شود (شکل ۳-۲۴).

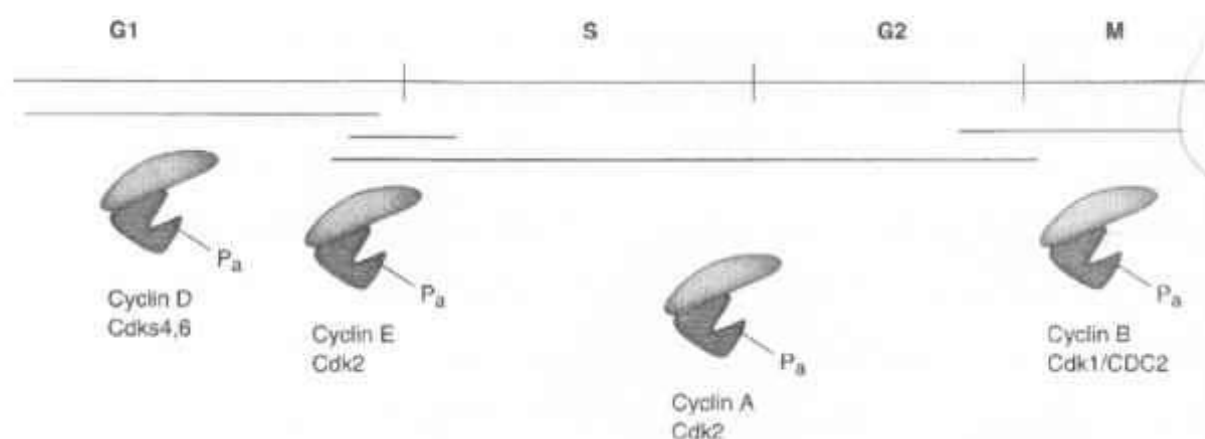
Wee1 یک کیناز فاز G_2/M است که Cdk1 را در جایگاه مهارتی (Pi) فسفریله نموده و با مهار فعالیت Cdk1 مانع ورود به فاز M می‌شود. Wee1 نام خود را از آزمایش‌های انجام شده بر روی مخمر گرفته است که در آن ناتوان‌سازی ژن wee1 منجر به سلول‌های

1. Quiescent cell

2. Senescent cell

3. Cyclin-dependent kinases

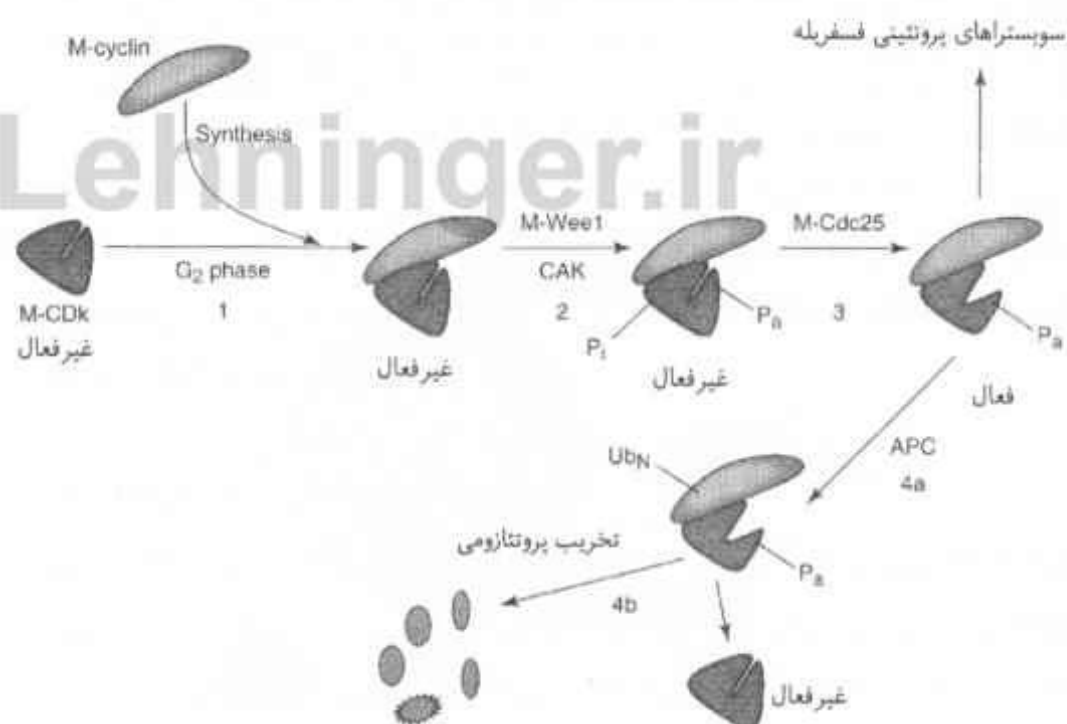
4. Cyclin-dependent activating kinase



متفاوتی در S و G₂ به Cdk2 اتصال می‌یابند. Cdk1 همچنین CDC2 نامیده می‌شود. ایزوفرم‌های متعدد سیکلین‌ها، نظیر D2 و D3 وجود دارند. P_a یک فسفات فعال‌کننده است که توسط یک CAK اضافه می‌شود (متن را ببینید).

شکل ۲-۲۴ کمپلکس‌های کینازی وابسته به سیکلین و سیکلین چرخه سلولی انسان، خط بالا فازهای چرخه سلولی را نشان می‌دهد؛ خطوط میانی، قالب زمانی برای فعالیت ایزوفرم Cdk-سیکلین نشان داده شده هستند. هم Cdk4 و هم Cdk6 در انتهای G₁ به سیکلین D اتصال می‌یابند. سیکلین E و سیکلین A در نقاط زمانی

شکل ۳-۲۴ تنظیم فعالیت کیناز وابسته به سیکلین (Cdk) فاز M. سیکلین M- (سبز) در فاز G₂ سنتز می‌شود و با Cdk (قرمز) ترکیب می‌گردد تا تولید یک هترودایمر غیرفعال کند. فسفریلاسیون توسط Wee1 کیناز در جایگاه مهاری (PI) سبب حفظ هترودایمر M-Cdk/M-cyclin به شکل غیرفعال می‌شود. ورود به فاز M با فسفریلاسیون توسط CAK در یک جایگاه فعال‌سازی (P_a) و برداشت فسفات مهاری توسط Cdc25 فسفاتاز رخ می‌دهد. M-Cdk فعال شده سوبستراهای پروتئینی را فسفریله می‌کند که سبب تسریع فاز M می‌شوند. فعالیت M-Cdk زمانی از دست می‌رود که سیکلین M- توسط کمپلکس APC اوبی‌کویتین لیگاز پلی‌اوبی‌کویتینه (Ub_N) و در یک پروتئازوم تخریب شود.



«ریز» یا «کوچولو» می‌شود. لذا به نظر می‌رسد Wee1 در مخمر پیام خاتمه یک آبشار کینازی است که وقتی سلول برای تقسیم سلولی بسیار کوچک است، مانع پیشرفت آن به فاز M می‌شود و عدم وجود این نقطه واری منجر به تولید سلول‌های زاده کوچک می‌شود. در سلول‌های پستانداران، پیام‌هایی که مانع پیشرفت یک سلول به فاز M می‌شوند، توسط همانندسازی ناقص DNA و آسیب DNA صادر می‌گردند. وقتی سلول آماده پیشرفت به

فاز M است، با برداشت گروه فسفات مهاری توسط فسفاتاز Cdc25، پیام توقف Wee1 برداشت می‌گردد. علاوه بر برداشت فسفات‌های مهاری، Cdc1/سیکلین توسط کیناز فعال‌کننده M-Cdk (M-CAK) فعال می‌شود که یک فسفات را بر روی یک ریشه جایگاه فعال‌سازی (P_0) در ملکول Cdk1 قرار می‌دهد. در انتهای فاز M، اوبی‌کویتیلایسون سیکلین B به فعالیت M-Cdk/سیکلین خاتمه می‌دهد (ص ۳۴۰). سیکلین B پلی‌اوبی‌کویتینه توسط پروتئازوم‌های سلولی تخریب می‌شوند. سیستم اوبی‌کویتین که سیکلین B را تنظیم می‌کند، کمپلکس تسریع‌کننده آنافاز^۲ (APC) نامیده می‌شود، زیرا از دست رفتن سیکلین B و فعالیت کینازی Cdk1 مربوطه برای شروع جداشدن کروماتید دختر در مرحله آنافاز می‌توز لازم است.

در حالی که یک Cdk/سیکلین فاز M را در سلول‌های پستانداران تنظیم می‌کند، حداقل چهار هترودایمر Cdk/سیکلین مختلف پیشرفت طی فازهای G_1 و S را تنظیم می‌کنند (شکل ۲-۲۴ را ببینید). هر کدام از این G_1/S -Cdk ها توسط CAK اختصاصی و ایزوفرم‌های کیناز Wee1-مانند با مکانیسم‌های مشابه انواع مربوط به تنظیم Cdk1 تنظیم می‌گردند. هر Cdk همچنین یک ایزوفرم Cdc25 فسفاتاز برای برداشت گروه‌های فسفات مهاری دارد. برای پیشرفت سلول از G_1 به S، نیاز به یک G_1/S -Cdk/cyclin می‌باشد. چندین Cdk در حد فاصل G_1/S فعال هستند. یکی از ایزوفرم‌های G_1/S -Cdk/cyclin طی فازهای S و G_2 فعال است. هر Cdk فعالیت خود را با اوبی‌کویتیلایسون و تخریب سیکلین مربوطه از دست می‌دهد (شکل ۴-۲۴). کمپلکس اوبی‌کویتین لیگازی که سیکلین‌های G_1/S و فاز S را تنظیم می‌کند، تحت عنوان کمپلکس SCF شناخته شده است.

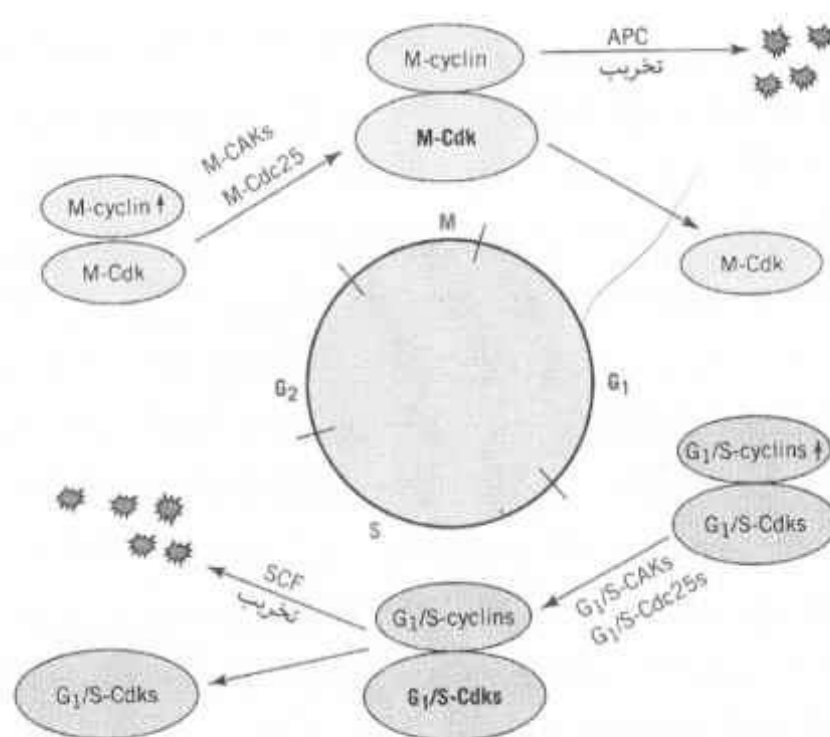
تنظیم فعالیت E2F و انتقال G_1/S توسط Rb

پروتئین Rb (پروتئین حساسیت رتینوبلاستوم^۳) یکی از سوپستراهای مهم G_1/S Cdk است که به دلیل کمبود آن در سرطان رتینوبلاستوم این چنین نامگذاری شد. طی فازهای G_1 و G_0 ، پروتئین Rb غیرفسفریله است و Rb غیرفسفریله به فاکتور رونویسی E2F اتصال یافته و آن را پنهان می‌سازد (شکل ۵-۲۴). به دنبال فسفریلاسیون توسط Cdk‌های G_1/S و G_1 ، تغییرات کونفورماسیونی در Rb رخ می‌دهد که همراه با آزادسازی E2F است. E2F به عناصر تنظیمی موجود در ژن‌های هدف اتصال یافته و رونویسی محصولات ژنی مورد نیاز برای فاز S، شامل DNA پلیمرراز، دی‌هیدروفولات ردوکتاز، تیمیدین کیناز و پروتئین‌های سیکلینی فاز G_1/S را افزایش می‌دهد. این پروتئین‌های سیکلینی فاز G_1/S فعالیت G_1/S Cdk را زیاد می‌کنند. تولید Rb فسفریله توسط G_1/S Cdk و آزادسازی فاکتور رونویسی E2F یک نیاز کلیدی برای ورود به فاز S از G_1 می‌باشد. Rb غیرفسفریله

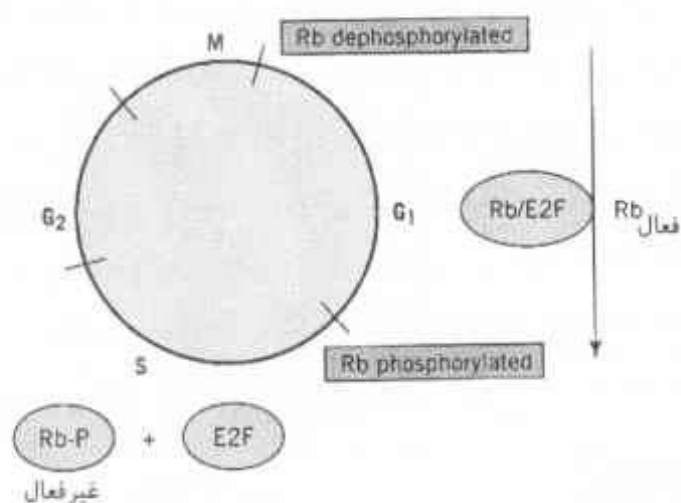
1. M-Cdk activating kinase

2. Anaphase-promoting complex

3. Retinoblastoma sensitivity porotein



شکل ۴-۲۴ واکنش‌های منتهی به فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی کینازهای وابسته به سیکلین (Cdks). کینازهای وابسته به سیکلین از طریق اتصال به سیکلین خود و فعالیت کیناز فعال‌کننده Cdk (CAK) و CDC25 فسفاتاز مربوطه فعال می‌شوند. فعالیت‌های مربوط به Cdk با تجزیه سیکلین و به دنبال آن اویی کوبیتیناسیون توسط APC در فاز M و SCF در فاز G₁-S از دست می‌روند. وقتی سلول در چرخه سلولی باقی می‌ماند، Cdkها تخریب نمی‌شوند؛ این تخریب زمانی رخ می‌دهد که سلول وارد G₀ شود.



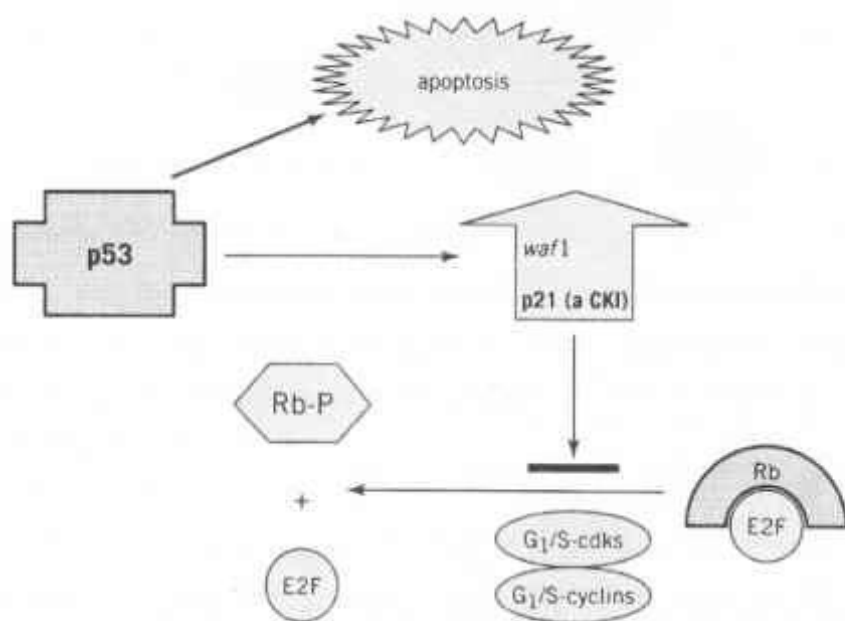
شکل ۵-۲۴ نقش Rb در تنظیم چرخه سلولی. Rb فعال در G₁ وجود دارد که در آنجا به فاکتور رونویسی E2F اتصال یافته و آن را غیرفعال می‌کند. به دنبال فسفریلاسیون توسط G₁-S Cdks، E2F از Rb جدا شده که خود برای بیان ژن‌های مورد نیاز فاز S لازم می‌باشد. با ورود از فاز M به فاز G₁، فسفو-Rb توسط یک فسفاتاز دفسفریله می‌شود.

شکل فعال Rb است، زیرا E2F را پنهان و مهار می‌کند. شکل فسفریله Rb که دیگر E2F را پنهان نمی‌کند، شکل غیرفعال Rb می‌باشد.

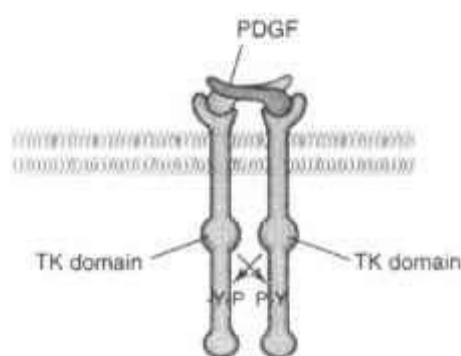
تنظیم p21 به عنوان مهارکننده Cdk توسط p53

p53 یک فاکتور رونویسی است که به آن «نگهبان ژنوم» گفته می‌شود. به دنبال آسیب DNA، p53 چرخه سلولی را متوقف می‌سازد تا زمان لازم برای ترمیم DNA به سلول داده شود. در صورتی که آسیب DNA غیرقابل ترمیم باشد، آنگاه p53 مرگ سلول به طریق آپوپتوز را القاء می‌کند. از دست رفتن عملکرد p53 منجر به تقسیم سلولی همراه با آسیب DNA می‌شود که خصوصیتی از سلول‌های سرطانی است.

کینازها سلامت DNA را پایش می‌کنند و با آسیب DNA فعال می‌شوند (ص ۲۲۶). کینازهای فعال شده مستقیماً p53 را فسفریله می‌کنند و یا کینازهای دیگری را فعال می‌سازند که p53 را فسفریله می‌کنند. p53 فسفریله مقاوم به تخریب است و غلظت آن در سلول افزایش می‌یابد. پروتئین p53 یک فاکتور رونویسی است و مقادیر زیاد آن سبب افزایش رونویسی ژن هدف *waf1* (نیز نامیده می‌شود). محصول ژن *waf1*، پروتئین p21 است که یک مهارکننده Cdk می‌باشد. پروتئین‌های مهارکننده Cdk را CKI گویند و پروتئین p21 یک CKI کلیدی است که توسط p53 افزایش می‌یابد. افزایش p21 سبب مهار Cdkهای G_1/S و G_1 و مهار فسفریلاسیون Rb توسط آنها می‌شود. Rb غیرفسفریله به شکل متصل به E2F باقی مانده و مانع ورود به فاز S چرخه سلولی می‌شود (شکل ۶-۲۴). با آسیب DNA، این مکانیسم (DNA-کیناز به $p53 \leftarrow p21 \leftarrow G1\text{-}Cdk$) به سلول زمان ترمیم DNA را قبل از ورود به فاز S برای همانندسازی DNA سلولی می‌دهد. در بیش از ۵۰٪ سرطان‌ها، ژن‌های p53 جهش یافته و یا از دست می‌روند. در ۵۰٪ سرطان‌ها که ژن طبیعی p53 را دارند، اغلب نقص در مسیرهای تنظیم p53 وجود دارد. این نقص‌ها در ژن‌های p53 و در تنظیم p53 منجر به ازدیاد سلول‌های سرطانی با کروماتین آسیب‌دیده و ناپایدار می‌شوند.



شکل ۶-۲۴ تنظیم انتقال G_1 به S توسط p53. به دنبال آسیب DNA، توسط استرس، و توسط سایر پیام‌های دیگر تنظیم چرخه سلولی، غلظت فاکتور رونویسی p53 افزایش می‌یابد. p53 چرخه سلولی را با افزایش رونویسی ژن *waf1* (نیز نامیده می‌شود) در جهت بیان p21 متوقف می‌سازد که خود یک مهارکننده Cdk (CKI) است و با اتصال به Cdkهای G_1/S مانع فسفریلاسیون Rb می‌شود. غلظت‌های p53 بالاتر از میزانی که برای سنتز p21 لازم است، سبب آغاز آپوپتوز می‌شود.



شکل ۷-۲۴ فسفریلاسیون ریشه‌های تیروزین در داخل دومن‌های سیتوپلاسمی گیرنده PDGF. اتصال PDGF به عنوان یک دایمر سبب دایمریزاسیون گیرنده غشایی خود نیز می‌شود. سپس فعالیت تیروزین کینازی موجود در ناحیه سیتوپلاسمی یک گیرنده، ریشه‌های تیروزین (Y) موجود در ناحیه سیتوپلاسمی پروتئین گیرنده مجاور را فسفریله می‌کند.

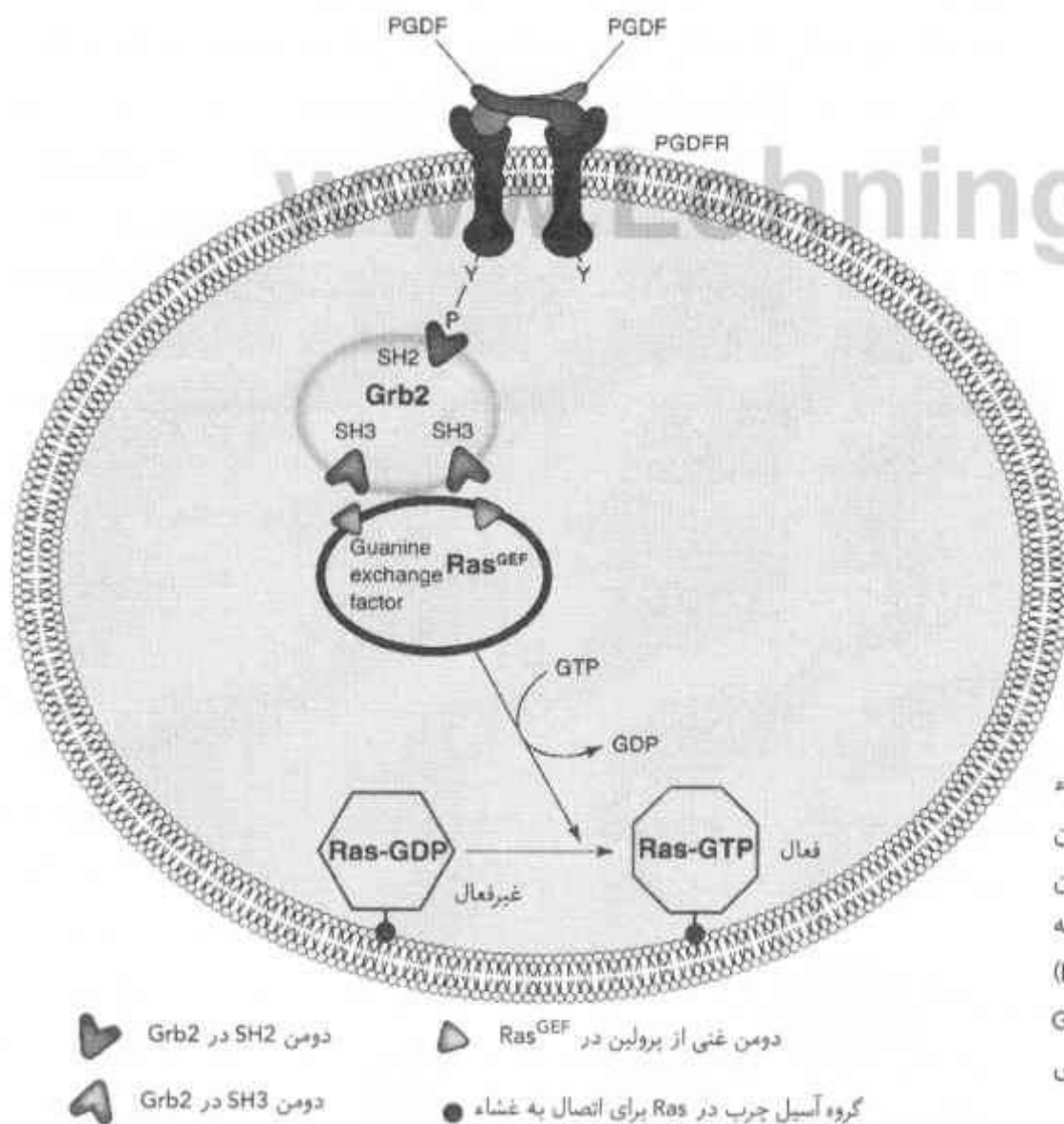
مسیر هدایت پیام فاکتور رشد

دقیق‌ترین مرحله تنظیمی چرخه سلولی پستانداران، ورود به فاز S است که سلول را متعهد به تکمیل چرخه تقسیم سلولی و یا، در صورت عدم تقسیم سلولی کامل، به مرگ می‌کند. ورود به فاز S به‌طور طبیعی نیاز به یک پیام خارج سلولی نظیر پیام ارسال توسط فاکتورهای میتوزن می‌باشد که معمولاً فاکتور رشد نامیده می‌شوند. فاکتورهای رشد پروتئین‌هایی هستند که یا توسط سلول‌ها برای القاء تقسیم خود (مکانیسم اتوکراین) و یا سلول‌های مجاور و دور دست برای القاء تقسیم سلولی (مکانیسم پاراکراین) ترشح می‌شوند. غلظت پایین پروتئین‌های فاکتور رشد همیشه در محیط خارج سلولی سلول‌های پستانداران وجود دارد و برای حفظ بقاء سلول لازم است. سپس غلظت‌های بالاتر پروتئین‌های فاکتور رشد سبب تقسیم سلول‌های هدفی می‌شوند که گیرنده‌های اختصاصی برای پروتئین‌های فاکتور رشد دارند. پروتئین‌های فاکتور رشد به گیرنده‌های فاکتور رشد موجود در غشاء‌های پلاسمایی سلول اتصال می‌یابند. این اتصال منجر به دایمریزاسیون یا پلیمریزاسیون غشاء پلاسمایی می‌شود که یک مرحله ضروری برای انتقال پیام فاکتور رشد می‌باشد. فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) یک همودایمر با دو جایگاه اتصالی گیرنده معادل به وجود می‌آورد که به دو پروتئین گیرنده اتصال یافته و با اتصال آنها به یکدیگر سبب تولید یک گیرنده دایمر در غشاء پلاسمایی می‌شود (شکل ۷-۲۴). فاکتورهای رشد دیگر به پروتئین‌های کوفاکتوری اتصال می‌یابند که اتصال آنها را تسهیل نموده و به‌طور همزمان سبب القاء اولیگومریزاسیون پروتئین‌های گیرنده در غشاء پلاسمایی می‌شوند.

پروتئین‌های گیرنده از میان غشاء پلاسمایی عبور کرده تا یک دومن اتصال به فاکتور رشد موجود در سطح خارج سلولی را به یک دومن کاتالیتیکی تیروزین کینازی در سمت سیتوپلاسمی غشاء پلاسمایی متصل سازند. برخلاف سرین / ترئونین کینازها (برای مثال، PKC، PKA و Cdk) که یک گروه فسفات را بر روی زنجیرهای جانبی ریشه‌های سرین یا ترئونین قرار می‌دهند، تیروزین کینازها یک گروه فسفات را به سمت فنلی زنجیر یک ریشه تیروزین می‌افزایند. تیروزین‌های ابتدایی که به دنبال فعال شدن گیرنده فسفریله می‌شوند، در داخل توالی سیتوپلاسمی پروتئین گیرنده قرار دارند. فعالیت کینازی یک پروتئین گیرنده در اولیگومر بر روی یک پروتئین گیرنده مجاور در کمپلکس دایمری یا اولیگومری گیرنده عمل می‌کند و برعکس، تا تیروزین‌های مربوط به پروتئین گیرنده پارتنر اتوفسفریله شوند (شکل ۷-۲۴). سپس این فسفوتیروزین‌ها به عنوان جایگاه‌های اتصالی برای پروتئین‌های پیام‌رسان سیتوپلاسمی عمل می‌کنند.

برخی گیرنده‌های فاکتور رشد فاقد فعالیت کینازی هستند و به دنبال اتصال فاکتور رشد و اولیگومریزاسیون در غشاء، پروتئین‌های گیرنده به یک پروتئین سیتوپلاسمی مستقل با فعالیت تیروزین کینازی نظیر Src اتصال می‌یابند. افزودن پروتئین Src به این گیرنده‌های فاقد فعالیت پروتئین کینازی، یک فعالیت تیروزین کینازی در آنها به وجود می‌آورد.

پروتئین‌های سلولی مسیر پیام‌رسانی فاکتور رشد به‌طور شاخص حاوی دومن‌های SH2 و SH3 هستند که خود جایگاه‌هایی برای هدایت تعاملات پروتئین-پروتئین دارند که پیام را انتقال می‌دهند. دومن SH2 در پروتئین‌های پیام‌رسانی به یک جایگاه تیروزین فسفریله و دومن SH3 به ناحیه‌ای در پروتئین‌های هدف اتصال می‌یابد که یک ساختمان دوم مارپیچی پلی‌پرولینی دارد (شکل ۸-۲۴). P-Ys مختلف در توالی پروتئین گیرنده، برای اتصال یک ملکول پیام خاص اختصاصی هستند. لذا هر کدام از دومن‌های SH2 پیام‌رسان، یک ویژگی جایگاه دوم دارند که بین توالی‌های احاطه‌کننده P-Ys، برای یافتن جایگاه اتصالی P-Y در پروتئین گیرنده، تمایز قائل می‌شود. بر این اساس، دومن SH2 ملکول پیام PI3K نه تنها برای فسفوتیروزین، بلکه همچنین برای فسفوتیروزین در تیروزین-۷۴۰ موجود در توالی پروتئین گیرنده PDGF و PLC γ برای ریشه فسفوتیروزین موقعیت ۱۰۲۱ موجود در توالی گیرنده ویژگی دارد به دنبال اتصال به پروتئین گیرنده، PLC و PI3K به سوسترایی برای تیروزین کیناز گیرنده تبدیل می‌شوند. با فسفریلاسیون ریشه‌های تیروزین



شکل ۸-۲۴ انتقال پیام از گیرنده PDGF به Ras. غشاء پلاسمایی حاوی گیرنده PDGF بر روی ریشه‌های تیروزین اتوفسفریله می‌شود. دومن SH2 Grb-2 به ریشه فسفوتیروزین ۴۱۶ موجود در گیرنده PDGF و دومن‌های SH3 آن به ناحیه مارپیچی پلی‌پرولینی Ras^{GEF} (فاکتور تعویض گوانین Ras) اتصال می‌یابند. Ras^{GEF} سبب تسریع در جایگزینی GDP در Ras با GTP می‌شود. سپس Ras-GTP پیام‌های فرودست خود را ارسال می‌کند.

موجود در این ملکول‌های پیام، پروتئین پیام‌رسانی فعال می‌شود و احتمال جداسازی از گیرنده برای انتقال پیام خود به محل دیگری در سلول وجود دارد.

پیام تقسیم سلولی به Grb2 انتقال می‌یابد که به ریشه تیروزین فسفریله ۷۱۶ موجود در گیرنده PDGF متصل می‌شود. Grb2 فاقد فعالیت کاتالیتیکی است، ولی یک پروتئین آداپتور است که پیام خود را از طریق تغییر کونفورماسیونی و تعاملات پروتئین-پروتئین انتقال می‌دهد. Grb2 هر دو دومن SH2 و SH3 را دارد (شکل ۸-۲۴). اتصال Grb2 به گیرنده PDGF از طریق دومن SH2 سبب القاء یک تغییر کونفورماسیونی می‌شود که دومن‌های SH3 آن را باز می‌کند تا به یک ناحیه مارپیچ پلی‌پرولینی در پروتئین GEF^{Ras} (فاکتور تعویض نوکلئوتید گوانینی^۱) اتصال یابد. سپس GEF^{Ras} که به طریق کونفورماسیونی فعال شده است، پروتئین پیام‌رسان فعال Ras را با تسریع در تعویض GDP اتصال یافته با GTP در جایگاه اتصال نوکلئوتیدی Ras فعال می‌کند (شکل ۸-۲۴). GTP-Ras شکل فعال Ras است که از طریق اتصال به کینازی که به دنبال برقراری ارتباط با GTP-Ras فعال می‌شود، یک پیام به فرودست ارسال می‌کند. سپس این کیناز آبشار کینازی فرودست را فعال می‌سازد. Ras همچنین یک آنزیم GTPase است که خود را با کاتالیز هیدرولیز GTP اتصال یافته به خود به GDP غیرفعال نموده و GTP-Ras دارای فعالیت پیام‌رسانی را به GDP-Ras غیرفعال تبدیل می‌کند.

جهش‌های فعال‌سازی ras که منجر به فعالیت دائم GTP-Ras می‌شوند، در حدود ۳۰٪ سرطان‌های انسانی وجود دارند. جهش‌های فعال‌کننده در ریشه‌های اسید آمینه ۱۲، ۱۳ و ۶۱ پروتئین Ras رخ می‌دهند که اسیدهای آمینه مورد نیاز برای فعالیت کاتالیتیکی $GTPase^{Ras}$ می‌باشند. کونفورماسیون اونکوژنیک GTP-Ras نمی‌تواند غیرفعال شود و به‌طور پیوسته پیام فرودست را برای ورود سلول به تقسیم سلولی ارسال می‌کند.

در Ras طبیعی، فعالیت غیرفعال‌سازی $GTPase^{Ras}$ از طریق اتصال به GAP^{Ras} (پروتئین فعال‌کننده $GTPase$ ^۲) حدود ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر افزایش می‌یابد. هرچند، اتصال GAP^{Ras} به $GTPase^{Ras}$ خنثی Ras اونکوژنیک، اثری ندارد، زیرا به دلیل جهش در ریشه‌های کاتالیتیک Ras، فعالیت $GTPase$ ممکن نمی‌باشد.

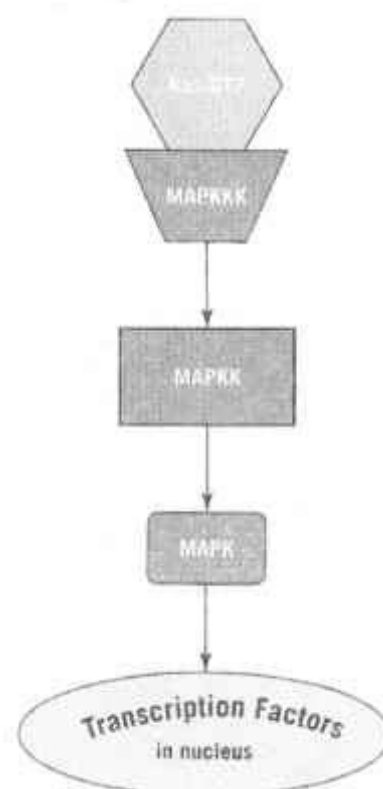
برای فعال‌شدن همچنین لازم است که Ras با غشاء ارتباط برقرار کند. برای برقراری ارتباط با غشاء، نیاز به تغییرات بعد از ترجمه Ras می‌باشد. این تغییرات شامل برداشت چهار اسید آمینه از انتهای کربوکسیل، متیلاسیون گروه اسید کربوکسیلیک جدید انتهای کربوکسیل، و افزودن یک گروه اسید چرب فارنسیل به یک زنجیر جانبی سیستم موجود در نزدیکی انتهای کربوکسیل جدید می‌باشد که برای لنگراندازی پروتئین Ras به سطح سیتوپلاسمی غشاء پلاسمایی لازم است. در برخی ایزوفرم‌های Ras، گروه آسیل چرب دیگری در نزدیکی انتهای کربوکسیل اضافه می‌گردد.

1. Guanine-nucleotide exchange factor

2. GTPase activating factor

در انسان سه ژن Ras شامل Ha-ras، N-ras و K-ras وجود دارد که پروتئین‌های همولوگوس ۲۱ kDa را تولید می‌کنند. توالی‌های اسید آمینه‌ای ۸۵ ریشه ابتدایی موجود در هر کدام از این ایزوفرم‌ها، یکسان هستند و ۸۰ ریشه بعدی حدود ۸۵٪ همولوژی دارند، ولی تفاوت در انتهای کربوکسیل آنها قابل توجه می‌باشد. در حالی که اختلافاتی در پیام‌رسانی فرودست این ایزوفرم‌ها وجود دارد، پیام‌های کلی آنها با یکدیگر همپوشانی دارند. این ایزوفرم‌ها مشخصاً در انواع مختلف سلول‌ها بیان می‌شوند و جهش‌های مربوط به ریشه‌های ۱۲، ۱۳ و ۶۱ سبب فعال‌سازی دائمی تمامی ایزوفرم‌ها می‌شوند. ژن‌های نوع -وحشی ras جزء پروتئوونکوژن‌ها هستند. پروتئوونکوژن‌ها در اثر یک جهش فعال‌سازی به اونکوژن‌ها تبدیل می‌شوند که به حفظ سلول سرطانی کمک می‌کنند.

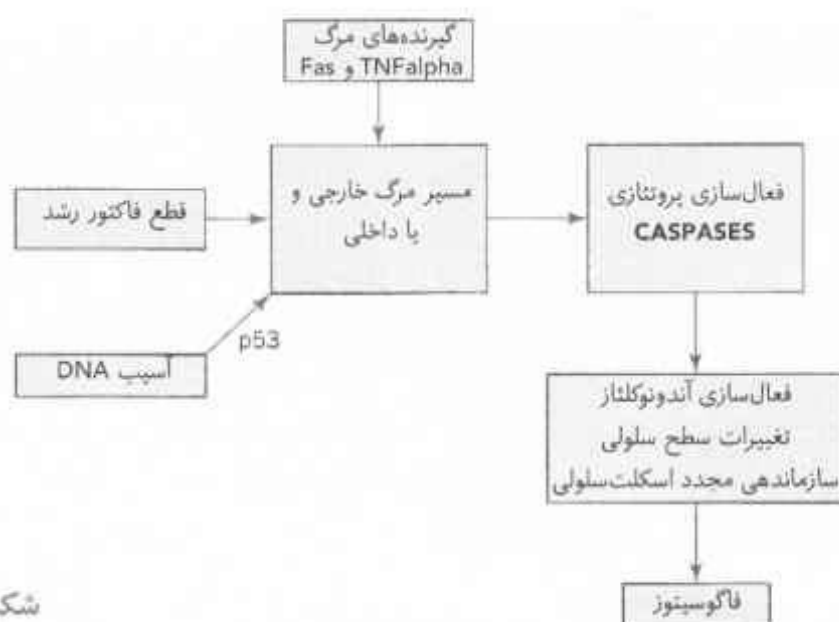
کینازی که در اثر اتصال به GTP-Ras فعال می‌شود، یک MAP کیناز کیناز (MAPKKK) می‌باشد (شکل ۹-۲۴). MAPKKK یک MAP کیناز کیناز (MAPKK) را فسفریله می‌کند که خود فسفریله‌کننده یک MAP کیناز (MAPK) است. MAPK فعال -شده (فسفریله‌شده) به هسته انتقال یافته و در آنجا فاکتورهای رونویسی نظیر Fos و Jun را فسفریله و فعال می‌کند. یکی از ژن‌های هدف مهم Jun یا Fos، ژن مربوط به فاکتور رونویسی Myc است. Myc بیان بسیاری از ژن‌های درگیر در فاز S، شامل انواع مربوط به سیکلین‌های G₁/S و G₁ و فاکتور رونویسی E2F، را افزایش می‌دهد. با افزایش میزان فاکتورهای رونویسی Myc و E2F، فاز S و تقسیم سلولی آغاز می‌شود. هرچند، در صورتی که شرایط برای تکمیل فاز S و تقسیم سلولی مناسب نباشد، در عوض Myc و E2F ممکن است فرایندی را آغاز کنند که نتیجه آن مرگ سلولی است که از نقطه وارسی انتقالی حیاتی است. عبور کرده است.



شکل ۹-۲۴ Ras-GTP یک آبشار کینازی را فعال می‌کند. Ras-GTP یک آبشار کینازی را فعال می‌کند که منتهی به فسفریلاسیون و فعال‌سازی کیناز انتهایی، MAPK، می‌شود. MAPK فعال‌شده وارد هسته شده و فاکتورهای رونویسی را فسفریله می‌کند که خود بیان پروتئین‌های درگیر در فاز S را تنظیم می‌کنند. پروتئین کیناز فعال‌شونده توسط میتوزن: MAPKK، MAP کیناز کیناز، و MAPKKK. MAP کیناز کیناز کیناز است.

۳-۲۴ • آپوپتوز: مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده

آپوپتوز کلمه یونانی برای «افتادن برگ‌ها» می‌باشد که یک رویداد طبیعی در فصل پاییز است، و آپوپتوز سلولی فرایند طبیعی مرگ سلولی است. برآورد می‌شود در انسان بالغ، در هر دقیقه ۳ میلیارد سلول متولد می‌شوند و به همین دلیل ۳ میلیارد سلول نیز می‌میرند. آپوپتوز برای بازسازی بافت‌ها و اعضاء در زمان جنین‌زایی^۲ و نمو^۳ لازم است. آپوپتوز همچنین سبب حذف پاسخ ایمنی سلول‌های T و سلول‌های B در انتهای پاسخ خود به عفونت شده و بهبود زخم را تنظیم می‌کند. مرگ آپوپتوتیک متفاوت از مرگ سلولی نکروتیک است. در مرگ سلولی نکروتیک، لیز غشاء سلولی رخ داده و با آزادسازی محتویات سلولی به داخل فضای خارج سلولی، پاسخ التهابی به وجود می‌آید که در عفونت‌های باکتریایی و ویروسی و در تروما مشاهده می‌گردد. برعکس، آپوپتوز اغلب قابل مشاهده نبوده و سبب القاء پاسخ التهابی یا ایمونولوژیکی نمی‌شود. این فرایند می‌تواند توسط پیام‌های مختلفی، شامل



شکل ۱۰-۲۴ طرحی از مسیر مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده.

انواع مربوط به آسیب DNA، ورود سلول به فاز S تحت شرایط نامناسب، کمبود تماس سلولی مناسب با ماتریکس خارج سلولی، کمبود فاکتورهای رشد مورد نیاز در محیط خارج سلولی، یا وجود پروتئین‌های حاوی پیام مرگ در محیط یک سلول، آغاز گردد. این پیام‌ها آنزیم‌های سیتوپلاسمی را تحت عنوان کاسپاز فعال می‌کنند. کاسپازها پیوندهای پپتیدی اختصاصی موجود در پروتئین‌های هدف را هیدرولیز می‌کنند که به دنبال فعال شدن توسط یک کاسپاز، مرگ سلولی را با از دست دادن یا کسب فعالیت تسریع می‌کنند. مرگ آپوپتوتیک با تغییرات حاصل از کاسپاز در غشاء پلاسمایی، اسکلت سلولی، و DNA هسته‌ای مشخص می‌شود. غشاء پلاسمایی حباب‌های کوچکی را به وجود آورده و ذرات غشایی را آزاد می‌کند که محتویات داخل سلولی را دربرگرفته‌اند. آندونوکلئازها فعال می‌شوند که DNA کروموزومی را به قطعاتی به اندازه نوکلئوزوم (به طول حدود ۱۷۰ جفت باز) تجزیه می‌کنند. باقیمانده‌های سلول توسط سلول‌های پیگانه خواری نظیر ماکروفاژها بلعیده و هضم می‌شوند (شکل ۱۰-۲۴).

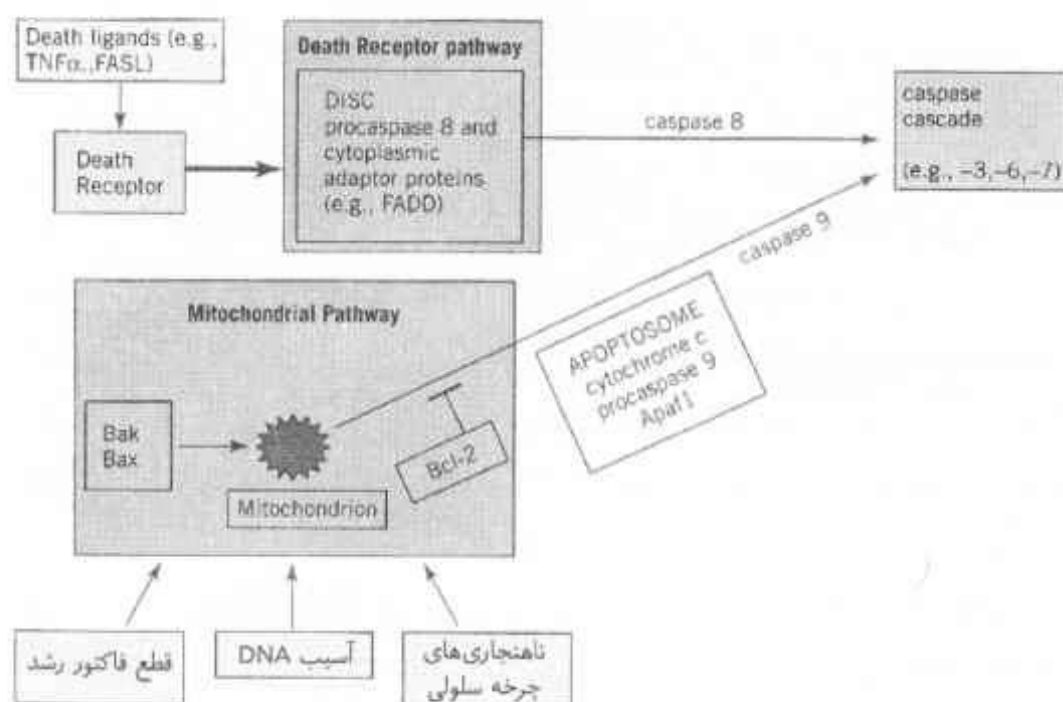
پروتئازهای کاسپازی در یک مکانیسم آشنایی مشابه آبشارهای پروتئازی انعقاد خون و واکنش‌های کمپلمان پروتئازی پاسخ ایمنولوژیکی، توسط کاسپازهای پیش ساز فعال می‌شوند. هر کاسپاز با تجزیه یک پیوند پپتیدی توسط یک کاسپاز فرادست در مسیر آشنایی فعال می‌گردد. به نوبه خود، کاسپازهای فعال شده بر روی سوبستراهای پروتئینی عمل کرده و سبب تغییرات مشخص مرگ آپوپتوتیک می‌شوند.

مسیرهای اصلی آپوپتوز

مسیر گیرنده مرگ

دو مسیر اصلی فعال‌سازی آبشار کاسپازی و تسریع مرگ سلولی شامل مسیر گیرنده مرگ^۱

1. Death receptor pathway



شکل ۱۱-۲۴ مسیرهای گیرنده مرگ و میتوکندریایی سبب فعال‌سازی آبشار کاسپازی می‌شوند. گیرنده مرگ (خارجی) و میتوکندریایی (داخلی) در محل فعال‌سازی کاسپازها به یکدیگر می‌رسند. لیگندهای مرگ گیرنده مرگ را در جهت اتصال به پروتئین‌های آداپتور و پرو-کاسپاز ۸ فعال می‌کنند که خود به کاسپاز ۸ فعال می‌گردد. سپس کاسپاز ۸ آبشار کاسپازی را فعال می‌کند. در مسیر میتوکندریایی، Bax و Bak اولیگومریزه شده تا با افزایش نفوذپذیری غشاء خارجی میتوکندری، امکان ورود سیتوکروم c به داخل سیتوپلاسم را فراهم کنند که در آنجا یک آپوپتوزوم با چندین ملکول Apaf1 و پرو-کاسپاز ۹ به وجود می‌آورد. سپس کاسپاز ۹ فعال شده سبب فعال‌سازی آبشار کاسپازی می‌شود. Bcl-2 مانع خروج سیتوکروم c از میتوکندری‌ها می‌شود. فعال‌کننده‌های مربوط به مسیرهای گیرنده‌ای و میتوکندریایی (یعنی، $TNF\alpha$ و آسیب DNA) نشان داده شده‌اند.

(مسیر خارجی) و مسیر میتوکندریایی (مسیر داخلی) می‌باشند (شکل ۱۱-۲۴). مسیر گیرنده با اتصال یک لیگاند مرگ موجود در محیط خارج سلولی به گیرنده خود در غشاء پلاسمایی سلول هدف آغاز می‌شود. اتصال لیگاند مرگ سبب تسهیل در اتصال پروتئین‌های آداپتور داخل سلولی به ناحیه سیتوپلاسمی پروتئین گیرنده موجود در غشاء پلاسمایی می‌گردد. یکی از این پروتئین‌ها، FADD است (DD مخفف دومین مرگ^۱ است که اشاره به یک دومین اتصال به پروتئین در بسیاری از پروتئین‌های این مسیر دارد). تجمعاتی که به واسطه پروتئین‌های آداپتور از طریق تعاملات DD در سمت سیتوپلاسمی گیرنده به وجود می‌آیند، حاوی پروتئین پیش‌ساز کاسپاز ۸، یعنی پرو-کاسپاز ۸، می‌باشد. پرو-کاسپاز ۸ موجود در این تجمعات نیاز به یک فعالیت اتو-پروتئولیتیکی دارد که پیوندهای پپتیدی موجود در توالی را تجزیه می‌کند که پرو-کاسپاز ۸ را به یک کاسپاز ۸ فعال تبدیل می‌کند. کاسپاز ۸ تجمع را ترک کرده و آبشار پروتئین‌های کاسپاز را آغاز می‌کند (شکل ۱۱-۲۴). تجمع سیتوپلاسمی گیرنده حاوی پروتئین‌های آداپتور متعددی نظیر FADD و ملکول‌های پرو-کاسپاز ۸ می‌باشد که تحت عنوان DISC (کمپلکس پیام‌رسانی القاء‌کننده مرگ^۲) مورد اشاره قرار می‌گیرد.

مسیرهای میتوکندریایی

مسیر داخلی یا میتوکندریایی تحت تنظیم غلظت‌های نسبی پروتئین‌های دومین BH در غشاء میتوکندریایی خارجی قرار دارد (یک نگاه دقیق‌تر ۱-۲۴). سیتوکروم c پروتئین پیام‌رسان میتوکندریایی اصلی است و بعد از نفوذپذیرسازی غشاء خارجی میتوکندری توسط دومین BH پروتئین‌های پرو-آپوپتوتیک Bax و Bak، آپوپتوز با عبور سیتوکروم c از میان این غشاء

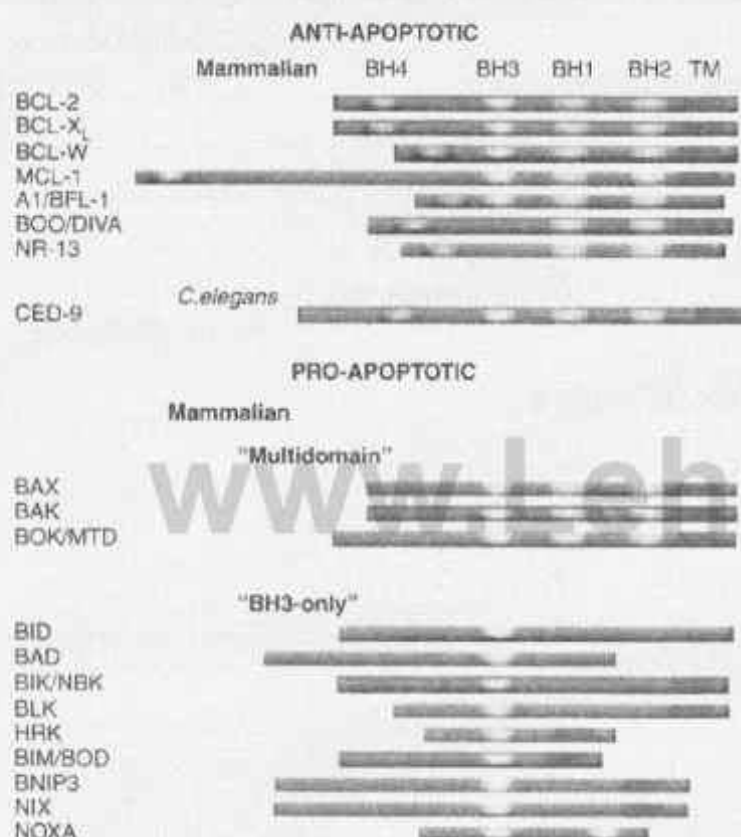
1. Death domain

2. Death inducing signaling complex

خانواده پروتئین Bcl-2

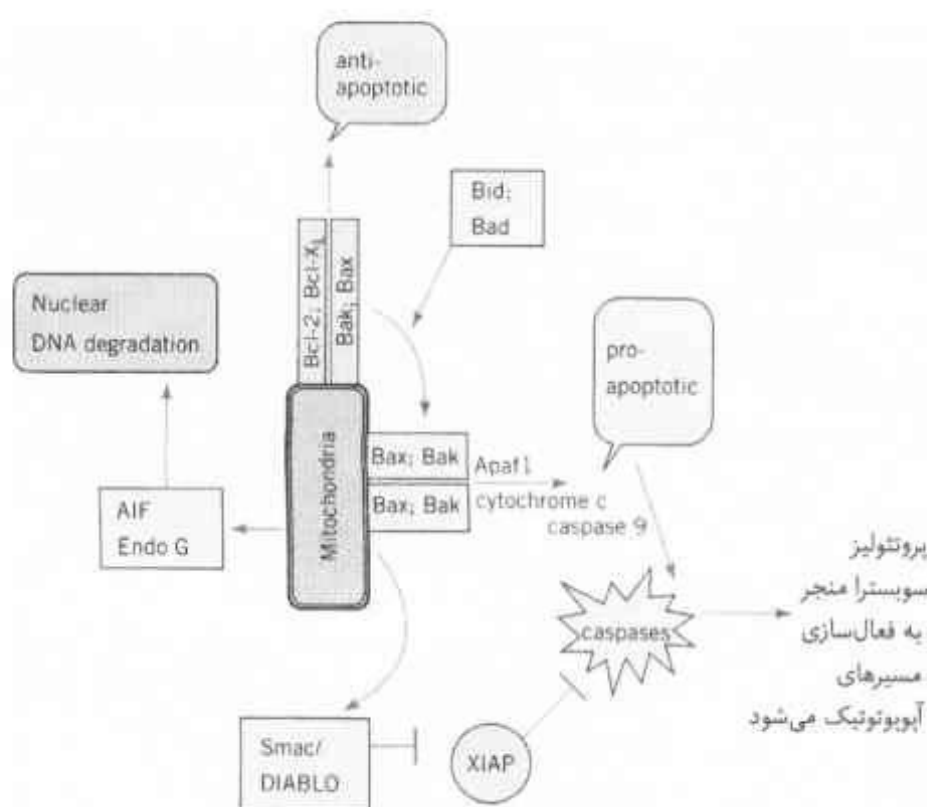
پروتئین‌های Bax و Bak که به طور خودبه‌خودی پلیمریزه می‌شوند تا غشاء میتوکندریایی را نفوذپذیر کنند، سه دومن نوع BH شامل BH1، BH2 و BH3 دارند. پروتئین‌های BH تسهیل‌کننده تنها دومن BH3 را دارند و تحت عنوان پروتئین‌های فقط-BH3 (BH3-only) نامیده می‌شوند (شکل را ببینید).

خانواده پروتئین Bcl-2 نقش‌های پرو- یا آنتی-آپوپتوتیک در غشاء میتوکندریایی دارند. اعضاء این خانواده براساس داشتن یک یا چند دومن همولوژی Bcl-2 (BH) مشخص می‌شوند. فعالیت این دومن‌ها در اتصال به پروتئین‌های دیگر این خانواده از طریق تعاملات دومن BH است. پروتئین‌های آنتی-آپوپتوتیک Bcl-2 و Bcl-X_L حاوی چهار دومن نوع BH هستند که به صورت BH1، BH2، BH3 و BH4 شماره‌گذاری می‌شوند.



دیاگرام شماتیک دومن‌های BH در پروتئین‌های آنتی- و پرو-آپوپتوتیک غشاء میتوکندری. پروتئین‌های آنتی-آپوپتوتیکی که به پروتئین‌های پرو-آپوپتوتیک اتصال یافته و آنها را پنهان می‌سازند، چهار دومن مختلف دارند (گروه بالا): BH1، BH2، BH3 و BH4 (همولوگ‌ها عبارتند از Bcl-X_L، Bcl-w، A1/Bfl-1، Mcl-1، Boo/Diva و NR-13). پروتئین‌های پرو-آپوپتوتیک که غشاء خارجی میتوکندری را نفوذپذیر می‌کنند، سه دومن دارند (گروه میانی): BH1، BH2 و BH3. ولی بدون دومن BH4 (همولوگ‌ها عبارتند از Bax، Bak، Box-Mtd). پروتئین‌های تسهیل‌کننده پرو-آپوپتوتیک (گروه پایین) تنها یک دومن BH3 دارند (همولوگ‌ها عبارتند از Bid، Bim، Bnip3، Hrk، Blk، Noxa، Puma، Bik). TM یک دومن عرض‌غشایی موجود در پروتئین‌های دومن BH است. گروه‌های مختلف همولوگ‌ها در انواع مختلف سلول‌ها بیان می‌شوند.

فعال می‌شود (شکل ۱۲-۲۴). نفوذپذیرسازی غشاء نسبت به سیتوکروم c توسط هترو- یا همو-اولیگومرهایی از Bax و یا Bak پروتئین‌های BH حاصل می‌شود که در غشاء خارجی یافت می‌شوند. در مقابل، پروتئین‌های دومن BH آپوپتوتیک Bcl-2 و Bcl-X_L از طریق اتصال به Bax و Bak و جلوگیری از پیوستن آنها به یکدیگر، مانع هم-پیوستگی آنها می‌شوند. لذا رخداد مرگ سلولی وابسته به غلظت‌های نسبی پروتئین‌های پرو-آپوپتوتیک Bax و Bak و آنتی-آپوپتوتیک نظیر Bcl-2 و Bcl-X_L در غشاء میتوکندریایی خارجی می‌باشد. در صورتی که غلظت پروتئین‌های Bcl-2 و Bcl-X_L با جایگاه‌های خالی بیش از غلظت Bax و Bak باشد، تجمعات Bak/Bax تشکیل نشده و سلول زنده خواهد ماند. هرچند، در صورتی که غلظت‌های نسبی پروتئین‌های Bax و Bak بیش از ظرفیت اتصال



شکل ۱۲-۲۴ تنظیم آپوپتوز توسط سیتوکروم c و سایر پروتئین‌های میتوکندریایی. اولیگومریزاسیون Bak و Bax در غشاء خارجی میتوکندری، این غشاء را نسبت به انتقال سیتوکروم c از میتوکندری‌ها به سیتوپلاسم نفوذپذیر می‌کند. خود-همایش Bax و Bak، سبب مهار نفوذپذیرسازی غشاء می‌شوند. پروتئین‌های تسهیل‌کننده، نظیر Bid و Bad، آپوپتوز را با یا تسریع جدایی Bax و Bak از Bcl-2 و Bcl-XL یا تسریع یک کونفورماسیون فعال از اولیگومرهای Bax/Bak، افزایش می‌دهند. در سیتوپلاسم، سیتوکروم c به کمپلکس آپوپتوزوم اتصال یافته که منجر به فعال‌سازی پرو-کاسپاز ۹ به کاسپاز ۹ فعال می‌شود. Smac/DIABLO نیز می‌تواند وارد سیتوپلاسم شده و با مهار XIAP سبب فعال‌سازی کاسپازها شود. XIAP یک مهارکننده فعالیت کاسپاز است. AIF و EndoG می‌توانند از میتوکندری‌ها به داخل هسته رفته تا در آنجا تخریب DNA را تسریع کنند. خطوط آبی اثرات آنتی-آپوپتوتیک و خطوط قرمز اثرات پرو-آپوپتوتیک را نشان می‌دهند.

Bcl-2 و Bcl-XL باشد، این پروتئین‌ها خود-تجمع^۱ شده و نفوذپذیری غشاء خارجی میتوکندری را افزایش می‌دهند که همراه با حرکت سیتوکروم c از میتوکندری به داخل سیتوپلاسم و آغاز فعال‌سازی کاسپاز و مرگ سلولی می‌باشد. پروتئین‌های تسهیل‌کننده دومین BH دیگر در غشاء پلاسمایی مستقیماً به اولیگومرهای Bax/Bak اتصال یافته و نفوذپذیرسازی را توسط اولیگومر Bax/Bak تسریع می‌کنند.

حداقل ۲۴ پروتئین غشاء میتوکندریایی دومین BH در انسان وجود دارند که در سه کلاس وظیفه‌دار زیر قرار می‌گیرند: (۱) پروتئین‌های آنتی-آپوپتوز نظیر Bcl-2 و Bcl-XL، (۲) پروتئین‌های پرو-آپوپتوتیک نفوذپذیرسازی غشاء Bax و Bak، و (۳) پروتئین‌های تسهیل‌کننده پرو-آپوپتوتیک نظیر Bid، Bad، Bim، PUMA و Noxa. پروتئین‌های موجود در تمامی این کلاس‌های وظیفه‌دار حاوی دومین‌های BH (دومین‌های همولوژی Bcl-2)^۲ هستند که جایگاه‌های اتصال برای خود-پیوستگی^۳ و برای پیوستگی ناجور^۴ با پروتئین‌های دومین BH دیگر می‌باشند (یک نگاه دقیق‌تر ۱-۲۴). ایزوفرمی از Bcl-2 که بیان می‌شود، بستگی به نوع سلول دارد.

در داخل سیتوپلاسم، سیتوکروم c به داخل یک تجمع پروتئینی اتصال می‌یابد که حاوی ملکول‌های متعدد پروتئین آداپتور Apaf1 (فاکتور آپوپتوتیک فعال‌کننده پروتئین^۵) و پرو-کاسپاز ۹ است. این کمپلکس سیتوپلاسمی را آپوپتوزوم^۶ گویند و از نظر عملکرد مشابه DISC مسیر گیرنده مرگ (ص ۱۳۴۲) می‌باشد. افزودن سیتوکروم c به آپوپتوزوم منجر

1. Self-aggregate

5. Apoptotic protease-activating factor 1

2. Bcl-2 Homology domains

6. Apoptosome

3. Self-association

4. Heteroassociation

به هیدرولیز اتوکاتالیتیک پیوندهای پپتیدی اختصاصی در توالی پرو-کاسپاز ۹ می‌شود که نتیجه آن تولید کاسپاز ۹ فعال می‌باشد. کاسپاز ۹ پروتئازوم را ترک کرده و آبشار کاسپاز را برای اجرای مرگ آپوپتوتیک فعال می‌سازد (شکل ۱۲-۲۴).

پروتئین‌های میتوکندریایی دیگر غیر از سیتوکروم c، از میان غشاء میتوکندریایی نفوذپذیر عبور کرده و تحت شرایط خاصی، آپوپتوز غیروابسته به پروتئین c را آغاز می‌کنند (شکل ۱۲-۲۴). پروتئین Smac/DIABLO وارد سیتوپلاسم شده و XIAP (مهارکننده مرتبط با X آپوپتوز^۱) را مهار می‌کند که یک پروتئین مهارکننده پروتئاز کاسپاز است و به‌طور طبیعی مانع فعالیت کاسپازی پایه در غیاب پیام فعال‌سازی پرو-آپوپتوتیک می‌گردد. با مهار مهارکننده کاسپازها (XIAP)، Smac/DIABLO آبشار کاسپازی را فعال می‌سازد. پروتئین‌های میتوکندریایی AIF و endoG از میتوکندری‌ها آزاد شده و برای فعال‌سازی تجزیه DNA در آپوپتوز سلولی، وارد هسته می‌شود.

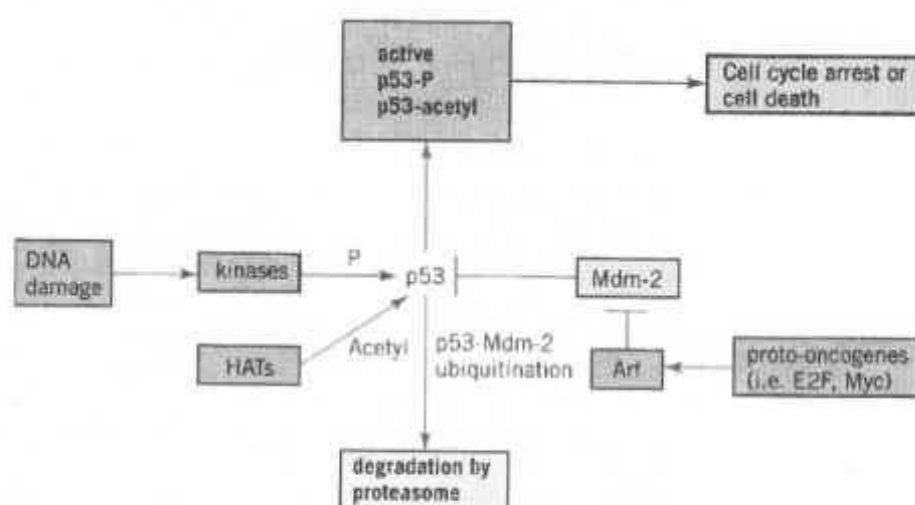
القاء آپوپتوز توسط p53

تقسیم سلولی سلول‌هایی که DNA آسیب‌دیده دارند، توسط مکانیسم‌های غیروابسته به p53 متوقف می‌گردد. p53 می‌تواند با افزایش میزان CKI p21 (ص ۱۳۳۶) سبب مهار پیشرفت چرخه سلولی در مرحله انتقالی فاز G₁/S یا مرحله انتقالی فاز G₂/M شود که خود توسط Cdk تسريع می‌گردد. با افزایش p21 تقسیم سلولی متوقف شده و به سلول زمان ترمیم DNA داده می‌شود. در صورتی که طی یک زمان معین، آسیب DNA قابل ترمیم نباشد، آنگاه p53 آپوپتوز سلولی را آغاز می‌کند. حذف سلول‌های دارای آسیب DNA مانع ایجاد سلول‌های توموری شده و از دست رفتن تنظیم آپوپتوز سلولی توسط p53، در سرطان‌ها معمول است (ص ۱۳۴۷).

غلظت p53 توسط سرعت تخریب این پروتئین، و سرعت رونویسی ژن آن، تعیین نمی‌شود. تخریب p53 ناشی از Mdm2 می‌باشد که یک E3 اوبی‌کوئین لیگاز است. پلی‌اوبی‌کوئیتیلایسونی که توسط Mdm2 کاتالیز می‌شود، تخریب p53 توسط پروتئازوم‌ها را افزایش می‌دهد. تنظیم Mdm2 سبب می‌شود تا غلظت حالت-پایدار p53 در غیاب آسیب DNA یا استرس القاء‌کننده p53، نظیر حالتی که در زمان کوتاه‌شدن تلومر و هیپوکسی رخ می‌دهد، در میزان پایین نگه داشته شود. شکست زنجیر DNA به واسطه آسیب DNA، پروتئین‌های متصل به کروماتین ATM، ATR و پروتئین‌های وابسته به DNA (DNA-PK) را فعال می‌کند. مسیرهای آسیب DNA همچنین لیزین استیل-ترانسفراز p300/CBP را فعال می‌سازد که p53 را بر روی ریشه‌های لیزین خاصی استیل می‌کند. استیلایسون همراه با فسفریلایسون مانع اوبی‌کوئیتیلایسون توسط Mdm2 پروتئین p53 شده و بنابراین غلظت p53 را افزایش می‌دهد. این افزایش در میزان p53 منجر به رونویسی

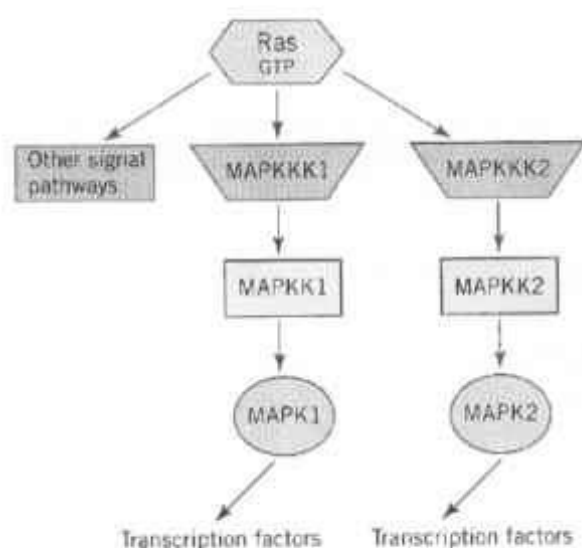
ژن p21 در جهت تولید p21 به عنوان مهارکننده Cdk می‌گردد که مانع پیشرفت سلول در مراحل انتقالی G_1 به S و G_2 به M می‌گردد (ص ۱۳۳۰). در صورتی که آسیب DNA برای ترمیم زیاد باشد، غلظت‌های بالاتر p53، به دلیل تغییرات کووالان (فسفریلاسیون و استیلاسیون)، منجر به آپوپتوز القاء شده توسط p53 از طریق (۱) افزایش میزان رونویسی Bax و چندین پروتئین پرو-آپوپتوتیک تسهیل‌کننده نظیر PUMA و (۲) فعال‌سازی Bax سیتوپلاسمی تولیدکننده شکل سیتوپلاسمی برای پیوستن در غشاء میتوکندریایی، می‌گردد. هر دو مکانیسم غلظت پروتئین‌های BH پرو-آپوپتوتیک را در غشاء میتوکندری افزایش داده و منجر به آپوپتوز سلولی می‌گردند.

میزان p53 همچنین توسط فاکتورهای رونویسی Myc و E2F در فاز S چرخه سلولی تنظیم می‌گردد (ص ۱۳۳۰). در حالی که این فاکتورهای رونویسی بیان پروتئین‌های بحرانی فاز S در تقسیم سلولی را افزایش می‌دهند، در زمانی که شرایط برای تقسیم سلولی مناسب نیست، مرگ سلولی را نیز آغاز می‌کنند. این موضوع تأکید می‌نماید که تعهد برای ورود به فاز S، یک تصمیم غیرقابل برگشت بحرانی برای سلول است که برحسب شرایط منجر به تقسیم یا مرگ سلولی می‌شود. تحت شرایط نامساعد تقسیم سلولی در فاز S، افزایش میزان E2F و Myc سبب افزایش رونویسی ژن پروتئین Arf می‌شود. Arf به Mdm2 اتصال یافته و مانع پیوستن p53 می‌گردد (شکل ۱۳-۲۴). لذا Myc و E2F از طریق Arf، غلظت p53 و آپوپتوز سلولی را افزایش می‌دهند. مسیر مرگ سلولی که توسط E2F یا Myc آغاز شده است، در سلول‌های سرطانی دچار کمبود p53 فعالیت نمی‌کند.



ولی تحت شرایط غیرطبیعی، بیان Arf را زیاد می‌کنند. Arf به Mdm2 اتصال یافته تا مانع تعامل آن با p53 شود و به موجب آن غلظت p53 را زیاد می‌کنند. مکانیسم Arf-القاء شده ممکن است یک دریچه ایمنی سلولی برای توقف تقسیم سلولی در زمان بعد از آغاز فرایند تقسیم سلولی باشد که پیام‌ها یا شرایط منفی به وجود می‌آیند. افزایش فعالیت p53 منجر به توقف چرخه سلولی یا آپوپتوز می‌شود. خطوط قرمز مراحل منتهی به فعال‌سازی p53 و خطوط آبی مراحل منتهی به غیرفعال‌سازی p53 را نشان می‌دهند.

شکل ۱۳-۲۴ تنظیم فعالیت p53. تحت شرایط طبیعی، غلظت p53 توسط Mdm2 پایین نگه داشته می‌شود. Mdm2 اوبی‌کوئیتیناسیون p53 و تخریب آن توسط پروتئازوم‌ها را افزایش می‌دهد. فسفریلاسیون و استیلاسیون ریشه‌های مناسب توسط کیناز و آنزیم‌های HAT مانع تخریب p53 شده و فعالیت رونویسی آن را نیز افزایش می‌دهند. برخی پروتئین‌های فاکتور رونویسی پروتوانوکوزنی، نظیر E2F و Myc، به عنوان پروتئین‌های فروشاننده تومور عمل می‌کنند. تحت شرایط مناسب، E2F و Myc سبب تسریع در بیان ژن‌های مورد نیاز برای تقسیم سلولی می‌شوند.



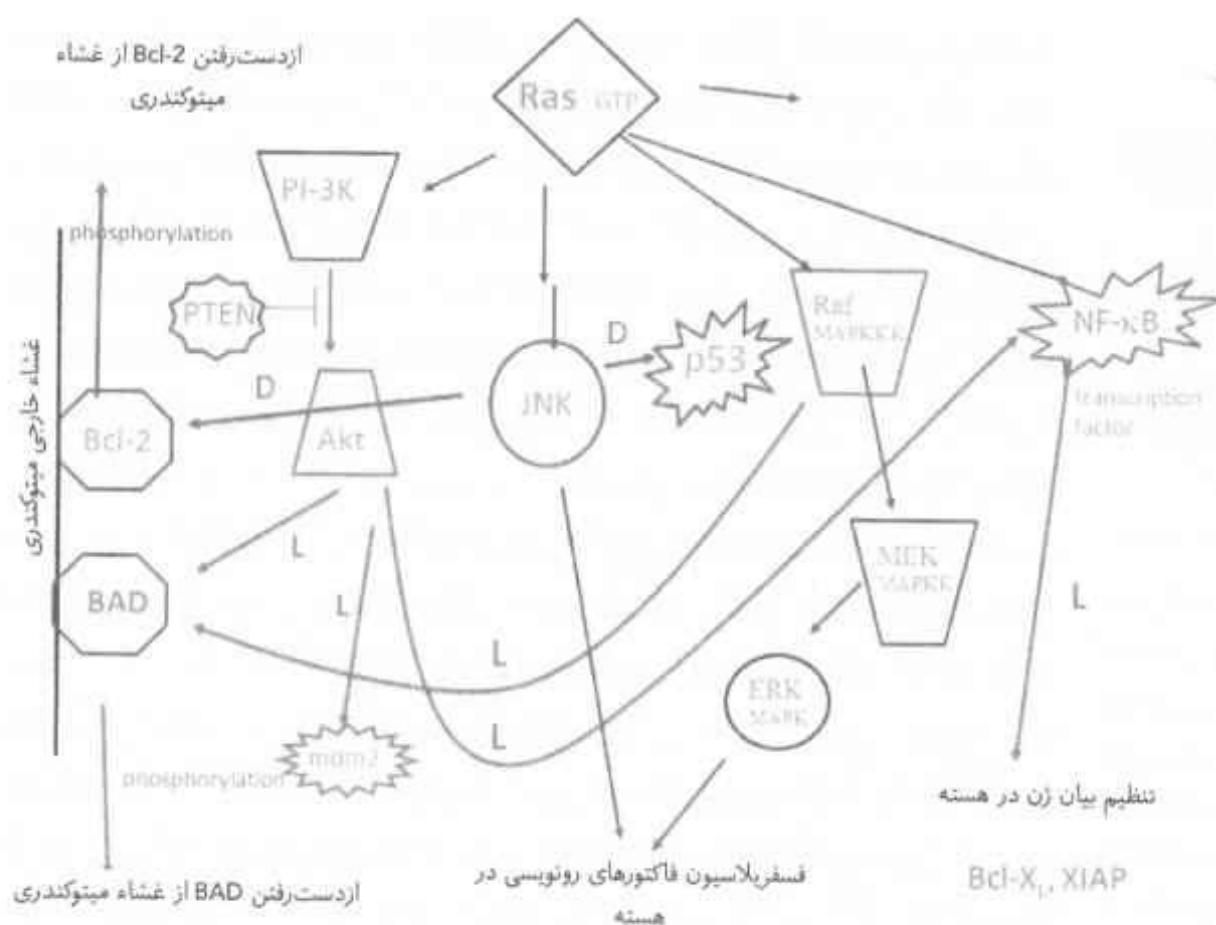
شکل ۱۴-۲۴ مسیرهای متعددی ممکن است توسط Ras تنظیم شوند. Ras هاب مسیرهای متعددی است که نه تنها تقسیم سلولی، بلکه همچنین آپوپتوز، تمایز و سایر فعالیت‌های مهم سلولی را تنظیم می‌کنند. MAPKKK یک MAPK کیناز کیناز است و MAPKK یک MAPK کیناز است. MAPKs به دنبال فعال‌سازی توسط یک MAPKK می‌تواند به هسته رفته تا در آنجا فاکتورهای رونویسی را فسفریله و به موجب آن تنظیم کنند. این کینازها همچنین ممکن است پروتئین‌هایی غیر از فاکتورهای رونویسی را فسفریله کنند. اهداف دیگر این کینازها شامل دومن BH پروتئین‌های پرو- و آنتی- آپوپتوتیک و p53 هستند.

مسیرهای MAPK هم مرگ سلولی و هم بقاء سلولی را تنظیم می‌کنند همانند Myc و E2F. MAP کینازها نقش‌های دوگانه‌ای در تقسیم سلولی و مرگ سلولی دارند. مسیرهای MAPK توسط یک پیام فاکتور رشد میتوز فعال شده و پیام را به فاکتورهای رونویسی موجود در هسته ارسال می‌کنند (شکل ۹-۲۴ را ببینید). در مسیر پیام‌رسانی ابتدایی که پیام تقسیم سلولی را ارسال می‌کند، MAPKKK عبارتست از Raf که به دنبال آن MAPKK MEK و MAPK ERK قرار دارند. در واقعیت، مسیرهای متعدد MAPK متعددی در جهت فرودست Ras وجود دارند، لذا Ras نقطه کانونی برای شبکه‌ای از مسیرها است (شکل ۱۴-۲۴). کدام یک از این مسیرهای فرودست فعال می‌شوند، و میزان فعال‌سازی و مدت پیام مسیر MAPK بستگی به نوع سلول و زمینه سلولی دارد. با وجود اینکه پیام فرادست Ras می‌تواند آبشارهای MAPK متعددی را فعال سازد، سایر ملکول‌های پیام‌رسانی می‌توانند مسیرهای MAPK فرودست Ras مجزا را فعال سازند. لذا در غیاب فعال‌سازی Ras، مسیرهای MAPK خاصی توسط نور UV، تشعشع، سیتوکین‌ها یا ملکول‌های استرس التهاب فعال می‌گردند. سپس این مسیرهای MAPK تقسیم، تمایز یا آپوپتوز سلولی را برحسب یکپارچگی و تفسیر سلولی شدت، زمان و مدت تمامی پیام‌های مسیر MAPK تنظیم می‌کنند، چرا که برخی از این پیام‌ها ممکن است برای یک فرایند یا عاقبت سلولی خاص منفی و بقیه مثبت باشند. لذا فعال‌سازی MAPK JNK معمولاً سبب تسریع در آپوپتوز می‌شود، ولی به ندرت و تنها در انواع خاصی از سلول‌ها، JNK از طریق فسفریلاسیون Bcl-2 آنتی- آپوپتوتیک در جهت تسریع در جدایی آن از غشاء میتوکندریایی، سبب تسریع در مرگ سلولی می‌شود (شکل ۱۵-۲۴). JNK همچنین می‌تواند p53 را فسفریله نموده و سبب مقاومت آن در برابر اوبی‌کوئیتیلایسون Mdm-2 گردد. برعکس، MAPK ERK، MAPKKK Raf و کیناز Akt، با فسفریلاسیون دومن BH پروتئین‌های پرو- آپوپتوتیک دومن BH که سبب کاهش غلظت و فعالیت آنها در غشاء میتوکندری می‌شوند، بقاء سلول را تسریع می‌کنند (شکل ۱۵-۲۴). کیناز Akt نیز فاکتور رونویسی NFkB را فعال می‌سازد که رونویسی ژن‌های تسریع‌کننده بقاء سلولی را افزایش می‌دهد. لذا کینازهای مختلف فرودست Ras پیام‌های مخالف بقاء و مرگ را ارسال می‌کنند؛ نتیجه واقعی پیام‌رسانی MAPK بستگی به وجود یا عدم وجود پیام‌های خارج سلولی دیگر، وضعیت فیزیولوژیک سلول و نوع سلول دارد.

۴-۲۴ • سرطان

اوتکوژن‌ها و تومورهای فرونشاننده تومور

تسریع چرخه تقسیم سلولی و مقاومت به آپوپتوز، خصوصیات کلیدی یک سلول سرطانی است. ژن‌هایی که پروتئین‌هایی را کد می‌کنند که تسریع‌کننده تقسیم سلولی یا مقاومت به



افزایش بیان Bcl-X و XIAP می‌دهد. تحت برخی شرایط و در برخی انواع سلولی خاص، NF-κB می‌تواند آپوپتوز و نه بقاء را تسریع کند. Bcl-2 و BAD توسط کینازهای فسفریله می‌شود که سبب می‌گردد تا غشاء میتوکندری را ترک کنند. سمبل‌ها: دایره‌ها: MAPKs، دوزتقه‌ها: سایر پروتئین کینازها، ستاره‌ها: فاکتورهای رونویسی و انواع دیگر ملکول‌ها نظیر اوبی‌کوئین لیگازها و فسفاتاز؛ و هشت‌گوشه‌ها: پروتئین‌های غشاء میتوکندریایی. پیکان‌های قرمز مسیرهای مرگ و پیکان‌های سبز مسیرهای بقاء را نشان می‌دهند.

شکل ۱۵-۲۴ تنظیم فاکتورهای فرودست Ras آپوپتوز، مختلف‌ها: زنده (مسیری که بقاء سلول را تسریع می‌کند)، D، مرگ (مسیری که مرگ سلولی آپوپتوتیک را تسریع می‌کند)، Raf، MEK، ERK، JNK و Akt پروتئین کیناز هستند. PI3K ملکول پیام‌رسان ۱-فسفاتیدیل‌اینوزیلول ۳-کیناز در فرادست Akt است. فعال‌سازی Akt توسط PI3K از طریق فسفاتاز PTEN مهار می‌شود. به واسطه مهار مسیر بقاء PTEN، یک فعالیت فرونشاندن‌ده تومور مهم است که در بسیاری از سلول‌های سرطانی از دست می‌رود. NF-κB یک فاکتور رونویسی است که بقاء سلول را با

آپوپتوز و بقاء سلول هستند، پروتئین‌های آن‌ها را تشکیل می‌دهند (جدول ۲-۲۴). جهش‌های فعال‌کننده در یک پروتئین‌کوژن، آن را به یک اونکوژن تبدیل می‌کنند. جهش‌های فعال‌کننده همچنین می‌توانند در نواحی غیرکدکننده پروتئین‌کوژن رخ داده و منجر به افزایش بیان محصول پروتئین‌کوژن شوند. یک آلل فعال‌شده یک پروتئین‌کوژن برای تسریع یک اثر اونکوژنیک در یک سلول کافی است. لذا جهش‌های فعال‌کننده در پروتئین‌کوژن‌ها، از نظر تسریع یک سرطان، اتوزومال غالب هستند.

محصولات پروتئین‌کوژنی تقسیم سلولی یا بقاء سلولی را تسریع می‌کنند و شامل ژن‌هایی برای فاکتورهای رشد، گیرنده‌های فاکتور، ملکول‌های آداپتور Grb-مانند، تیروزین کینازهای Src-مانند، کینازهای مربوط به آبشارهای کینازی، Cdk، سیکلین‌ها، CAKs، Cdc25 و فاکتورهای رونویسی نظیر E2F، Myc، Fos، Jun می‌باشند که بیان پروتئین‌های چرخه تقسیم سلولی را افزایش می‌دهند. پروتئین‌کوژن‌های آنتی-آپوپتوتیک یا تسریع‌کننده-بقاء

جدول ۲-۲۴. نمونه‌هایی از محصولات پروتئوونکوژنی که تقسیم سلولی و آپوپتوز را تنظیم می‌کنند

فعال‌کننده‌های تقسیم سلولی	
فاکتورهای رشد	FGF، PDGF (sis1)، و سایر فاکتورهای میتوز
گیرنده‌های فاکتور رشد	PDGFR و سایر گیرنده‌های فاکتور رشد
پروتئین‌های تیروزین کیناز سیتوپلاسمی	خانواده Src پروتئین‌ها
پروتئین‌های آداپتور	Grb-2
پروتئین‌های اتصال Ras GTP	N-Ras، H-Ras، K-Ras
کینازها و کوفاکتورهای کینازی	سیکلین‌ها، CAK، Cdk، و MAPKs
فسفاتازها	Cdc25
فاکتورهای رونویسی	E2F، Fos، Jun، Myc
فعال‌کننده‌های مقاومت آپوپتوتیک (بقاء)	
پروتئین‌های آنتی-آپوپتوتیک دومین BH	Bcl-X _L ، Bcl-2
تسریع تخریب p53	Mdm2
مهارکننده‌های کاسپاز	XIAP
کینازهای آنتی-آپوپتوتیک	Raf (MAPKKK)، Akt
فاکتور رونویسی	NF-κB

شامل Bcl-2 و Mdm-2 هستند که بیان آنها در بسیاری از سرطان‌ها افزایش می‌یابد. برجسته‌ترین اونکوژن در سرطان‌های انسانی، *ras* فعال شده می‌باشد که در حدود ۳۰٪ موارد سرطان‌های انسانی یافت می‌شود.

برخلاف اثر اونکوژن‌ها، محصولات ژن‌های فرونشاننده تومور^۱ سبب تقسیم سلولی خاموش و یا تسریع آپوپتوز می‌شوند. از دست رفتن فعالیت‌های فرونشاننده تومور همراه با تسریع در ایجاد سرطان می‌باشد. p53 که در حضور آسیب DNA سبب آپوپتوز می‌شود، برجسته‌ترین پروتئین فرونشاننده تومور است. ژن p53 در حدود ۵۰٪ سرطان‌های انسانی غیرفعال است یا فعالیت خود را از دست داده است و در اکثر موارد دیگر، مسیرهای p53 از تنظیم خارج می‌شوند. پروتئین Rb یک فرونشاننده تومور برجسته است و از دست رفتن فعالیت آن سبب آزادسازی E2F و ورود دائمی به داخل فاز S از G1 می‌شود. CKIs، نظیر p21، فرونشاننده‌های توموری هستند که به دنبال آسیب DNA مانع پیشرفت چرخه سلولی می‌شوند. پروتئین‌های پرو-آپوپتوتیک دومین BH نظیر Bak، Bax و Bad، فرونشاننده‌های توموری هستند (ارتباط بالینی ۱-۲۴). هر دو آلل یک ژن فرونشاننده تومور می‌بایست حذف شوند تا فعالیت فرونشاندگی تومور آن در یک سلول از بین برود. لذا برخلاف پروتئوونکوژن‌ها لازم است جهش‌های غیرفعال‌کننده در ژن‌های فرونشاننده تومور در هر دو آلل رخ دهد تا فعالیت فرونشاننده از دست برود. از اینرو، در اغلب موارد برای

1. Tumor suppressor genes

DNA ویروس‌های اونکوژنیک

DNA ویروس‌های اونکوژنیک تولید پروتئین‌های ویروسی می‌کنند که سبب افزایش بقاء سلول میزبان در هنگام همانندسازی ویروسی و القاء بیان آنزیم‌های فاز S ژن‌های سلول میزبان برای همانندسازی DNA ویروسی خود می‌شوند. بعد از تکمیل همانندسازی ویروسی، ویروس با تجزیه غشاء پلاسمایی سلول میزبان، این سلول را از بین می‌برد (چرخه لیتیک). در موارد نادر طی یک عفونت ویروسی، ژن‌های ویروسی که ورود به فاز S را افزایش و مقاومت به آپوپتوز را زیاد می‌کنند، طی یک رخداد نوترکیبی، در داخل DNA سلول میزبان قرار می‌گیرند. این نوترکیبی می‌بایست در سلول میزبانی رخ دهد که عفونت ویروسی را حفظ می‌کند تا برای ارگانیسم میزبان سرطانزا شود. در صورتی که بعداً ژن حیاتی در داخل DNA میزبان به میزان بیش از حد و کنترل نشده‌ای بیان شود، این ژن یک اونکوژن ویروسی خواهد بود و می‌تواند یک فرایند سرطانزایی منتهی به یک سرطان را آغاز کند. DNA ویروس‌هایی که می‌دانیم ایجاد سرطان می‌کنند شامل پاپیلوماویروس انسانی (HPV)، ویروس ابشتن-بار (EBV)، هریس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوزی

(KSHV) و ویروس هپاتیت B (HBV) می‌باشند (جدول زیر را ببینید). پاپیلوماویروس یک عامل ایجادکننده در بیش از ۹۵٪ سرطان‌های سرویکال رحم می‌باشد. پروتئین ویروسی EBV E7 به پاکت اتصال Rb سلولی اتصال یافته و سبب جدایی E2F از Rb می‌شود که نتیجه آن تنظیم-افزایشی وابسته به E2F پروتئین‌های فاز S می‌باشد. اونکوپروتئین ویروسی E6 به p53 سلولی اتصال یافته و تخریب آن را تسریع می‌کند که نتیجه آن حذف مکانیسم‌های وابسته به p53 تنظیمی و آپوپتوتیک چرخه سلولی می‌باشد. اخیراً استفاده از دو واکسن برای پیشگیری از عفونت با سوش‌های پاپیلوماویروسی مورد تأیید قرار گرفته است که معمولاً با سرطان‌های سرویکس زنان ارتباط دارند. سایر اونکوپروتئین‌های ویروسی به‌طور مشابه با ملکول‌هایی در مسیرهای سلولی تداخل می‌کنند که سبب افزایش تقسیم سلولی تنظیم‌نشده، بقاء سلولی و نامیرایی سلولی می‌شوند که همگی آنها از خصوصیات سلول‌های سرطانی هستند (جدول زیر را ببینید).

www.Lehninger.ir

DNA ویروس‌های انسانی^۱

انواع DNA ویروس‌ها	انواع سرطان	پروتئین‌های اونکوژن ویروسی و فعالیت‌های آنها ^۲
پاپیلوماویروس انسانی (HPV)، برخی زیرنوع‌ها	سرطان‌های سرویکال، آنوزیثال	E7 مانع Rb می‌شود، E6 مانع p53 می‌شود
ویروس ابشتن-بار (EBV)	بیماری لنفویرولیفراکتو، لنفوم بزرگیت، سرطان‌های نازوفارنژیال، لنفوم هوچکین، لنفوم غیرهوچکین در بیماران با ایمنی سرکوب‌شده	LMP-1 سبب افزایش تلومراز، c-IAP، و Bcl-2 شده و سبب کاهش c-Myc و Bax می‌شود
هریس ویروس مرتبط با سارکوم کاپوزی (KSHV)	سارکوم کاپوزی، لنفوم اوفیوژن اولیه مرتبط با ایدز، بیماری چندمرکزی کاسلמן	LANA-1 سبب افزایش تلومراز و کاهش p53 می‌گردد
ویروس هپاتیت B (HBV)	کارسینوم هپاتوسلولار	EBNA2 سبب افزایش فعالیت NFκB در جهت تسریع بقاء می‌شود

^۱ جدول

^۲ اثرات اونکوپروتئین‌ها براساس نوع سلول اختصاصی است.

غیرفعال‌سازی و همکاری مؤثر در یک فنوتیپ سرطانی لازم است جهش‌های غیرفعال‌کننده در هر دو آلل ژن فرونشاننده رخ دهد.



شکل ۱۷-۲۴ مسیب‌های فرونشاندنده تومور. مسیب‌های فرونشاندنده تومور سبب مهار تقسیم سلولی، تسریع آپوپتوز، مهار نامیرایی سلولی، مهار متاستاز سلول سرطانی، و مهار رگزایی می‌شود. خطوط منقطع درگیری سلول‌های مجاور ترانزفرمه‌نشده را نسبت به آن سلول توموری نشان می‌دهند.

شکل ۱۶-۲۴ مسیب‌های اونکوژنی. مسیب‌های اونکوژنی سبب تسریع در تقسیم سلولی، مهار آپوپتوز، تسریع نامیرایی سلولی، تسریع متاستاز سلول توموری، و تسریع رگزایی می‌شوند. خطوط منقطع درگیری سلول‌های مجاور ترانزفرمه‌نشده را نسبت به آن سلول توموری نشان می‌دهند.

خصوصیات سلول‌های سرطانی

دو خصوصیت اصلی مورد نیاز یک سلول سرطانی، شامل تقسیم سلولی تنظیم‌نشده و مقاومت به آپوپتوز، مورد تأکید قرار گرفته است. سلول‌های سرطانی همچنین نامیرایی^۱ سلولی، توانایی در رگزایی^۲، و توانایی در متاستاز را نشان می‌دهند. احتمال دارد ژن‌هایی که در این خصوصیات دخالت دارند به عنوان پروتوانکوژن و آنهایی که مانع این خصوصیات می‌شوند به عنوان ژن‌های فرونشاندنده تومور در نظر گرفته شوند (اشکال ۱۶-۲۴ و ۱۷-۲۴).

نامیرایی سلولی توانایی یک سلول در تولید نسل‌های متمادی از سلول‌های زاده می‌باشد. سلول‌های میرا، نظیر سلول‌های اپی‌تلیال انسانی طبیعی در کشت سلول، ۲۰ تا ۴۰ نسل تقسیم شده و سپس وارد مرحله پیری می‌شوند. سلول‌های موجود در کشت که از یک سلول نامیرا مشتق شده‌اند، به‌طور نامحدودی به تقسیم ادامه می‌دهند.

رگزایی اشاره به رشد عروق خونی دارد. این فرایند برای فراهم‌سازی مواد غذایی و اکسیژن مورد نیاز یک توده توموری در حال رشد لازم است. سلول تومور بدخیم همچنین قابلیت متاستاز را دارد. متاستاز سلول‌های سرطانی به صورت رشد تومور در محل‌های مختلف، چیزی است که معمولاً منجر به مرگ مبتلایان به سرطان می‌شود. در متاستازی که از طریق خون انجام می‌شود، سلول‌های توموری از تماس‌های خود با سلول‌های دیگر موجود در داخل توده توموری جدا شده، از میان غشاء پایه و ماتریکس خارج سلولی احاطه‌کننده به داخل مویرگ‌ها حرکت می‌کند، از طریق خون به یک بافت هدف می‌رود، از عروق خونی خارج می‌شود و در محل جدید تکثیر یافته تا تومور دیگری را تولید کند.

نامیرایی سلول‌های سرطانی

نامیرایی سلولی اساساً وابسته به توانایی اکثر سلول‌های سرطانی در حفظ بیان فعالیت

1. Immortality

2. Angiogenesis

تلومرازی خود می باشد (ص ۲۱۳). تلومراز طول نواحی تلومری را دو انتهای کروماتیدها حفظ می کند. در هر زمان که کروماتیدها دو برابر می شوند، یک قطعه نوکلئوتیدی انتهایی از دست می رود، و در صورتی که امتداد تلومر توسط تلومراز انجام نشود، سلول های زاده برای محافظت در برابر آسیب DNA، وارد فاز پیری می شوند. در حالی که اکثر سلول های طبیعی فعالیت تلومرازی را با افزایش سن موجود زنده و تقسیم سلولی تکراری ازدست می دهند، ۹۰٪ سلول های سرطانی توانایی بیان تلومراز و کسب توانایی تکثیر نامحدود را به دست می آورند.

متاستاز سلول های سرطانی

سد اصلی در برابر متاستاز، غشاء پایه احاطه کننده تومور ابتدایی است. تهاجم سلول توموری از طریق غشاء پایه را می توان به چند مرحله تقسیم نمود. (۱) گیرنده های لامینی سلول توموری به پروتئین لامینین موجود در غشاء پایه اتصال می یابد. (۲) انتقال پیام های داخل سلولی توسط گیرنده های لامینین فعال شده منجر به ترشح پروتئازها به داخل ماتریکس خارج سلولی (ECM) می گردد. (۳) سلول توموری از میان منافذ موجود در غشاء پایه ای عبور می کنند که توسط فعالیت پروتئازی ایجاد شده است. در هر بار عبور از غشاء پایه، این سه مرحله چندین بار تکرار می شوند. بسیاری از سلول های توموری همچنین گیرنده فعالگر پلاسمینوژنی اوروکیناز^۱ (uPAR) را در غشاء پلاسمایی خود جهت اتصال به اوروکیناز فعالگر پلاسمینوژن (uPA) بیان می کنند و به غشاء خارجی خود یک فعالیت فعال کنندگی پلاسمینوژن می دهند. برای مرحله ۳ لازم است که سلول یک تحرک سلولی داشته باشد. نمو حرکتی در سلولی که به طور طبیعی ساکن است، مستلزم تغییرات بیوشیمیایی و ساختمانی در اسکلت سلولی و غشاء می باشد.

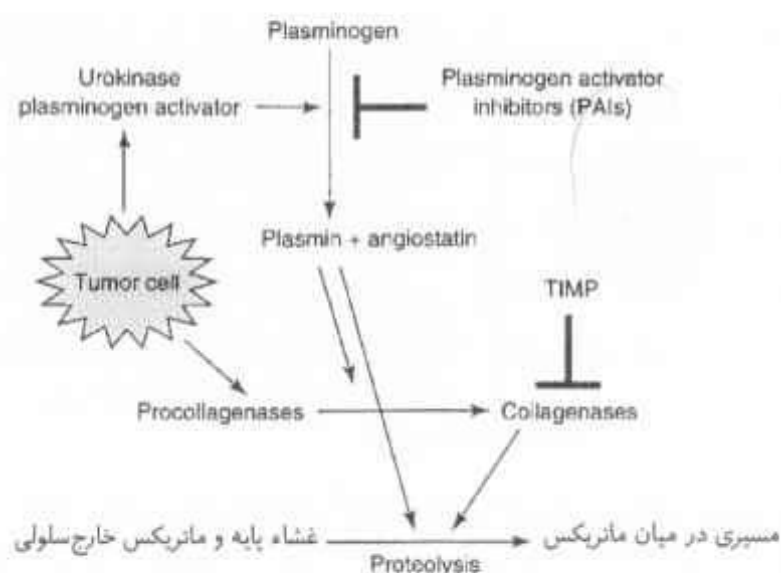
در مرحله ۲ لازم است که تومور یا سلول های مجاور آنزیم هایی را ترشح کنند که غشاء پایه و ماتریکس خارج سلولی را تخریب نموده تا مسیری برای مهاجر سلول توموری فراهم گردد. غشاء پایه (یا لامینای پایه^۲) متشکل از یک ماتریکس منظم کلاژن نوع IV، پروتئوگلیکان ها، پروتئین بزرگ لامینین و سایر پروتئین ها می باشد (ص ۴۹۸). سلول های توموری متاستاتیک میزان بالای گیرنده های لامینین را در غشاء پلاسمایی خود بیان می کنند که به دنبال اتصال به لامینین غشاء پایه (مرحله ۱) پیام هایی را القاء می نمایند که فرایندهای سلولی مرتبط با متاستاز را آغاز می کنند. سلول های بدخیم یا تولید پروتئازهای فعالگر پلاسمینوژنی اوروکیناز (uPA) و پروکلاژنازهای نوع IV می کنند و یا سلول های مجاور را برای تولید و ترشح این پروتئازها القاء می نمایند. کلاژنازهای نوع IV اعضاء کلاس متالوپروتئاز ماتریکسی^۳ (MMP) آنزیم هایی هستند که برای فعالیت کاتالیتیکی نیاز به یک اتم فلزی Zn دارند. دو محصول ژنی، شامل MMP2 و MMP9، پروکلاژنازهای نوع IV هستند. تولید کلاژناز نوع IV فعال از شکل پروکلاژناز آن توسط پلاسمین حاصل از uPA، منجر به تجزیه

1. Extracellular matrix

2. Urokinase plasminogen activator receptor

3. Basal lamina

4. Matrix metalloprotease



شکل ۱۸-۲۴ در هنگام آپوپتوز، پروتئازهای ترشح شده مسیری را در میان غشاء پایه به وجود می‌آورند. سلول‌های توموری یا مجاور طبیعی پروتئازهای اوروکیناز فعال‌کننده پلاسمینوژن (uPA) و پروکلاژنازهای نوع IV (اعضاء گروه متالوپروتئینازهای ماتریکسی [MMPs]) را ترشح می‌کنند و ترشح پروتئین‌های مهارکننده پروتئازی TIMP (مهارکننده بافتی متالوپروتئینازها) و PAIs (مهارکننده‌های فعال‌کننده پلاسمینوژن) را کاهش می‌دهند. uPA پلاسمینوژن را به پلاسمین و آنژیوستاتین (یک مهارکننده رگرایی، مورد بحث در قسمت بعدی متن) تجزیه می‌کند. پلاسمین پروکلاژناز را به کلاژن فعال می‌کند و همچنین بر روی سایر پروتئین‌های غشاء پایه در جهت تسریع تخریب آنها عمل می‌کند.

www.Lehninger.ir

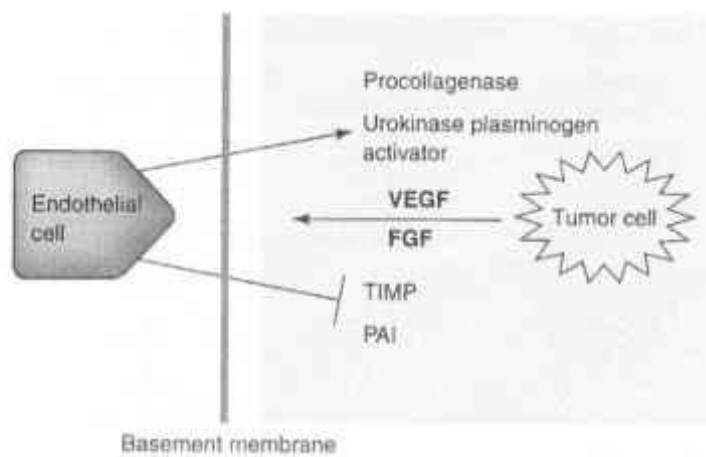
پروتئولیتیک کلاژن نوع IV توسط کلاژناز نوع IV در لامینای پایه می‌شود. uPA پروتئاز پلاسمین را از پلاسمینوژن تولید می‌کند (شکل ۱۸-۲۴). پلاسمینوژن در کبد سنتز شده و انتشار وسیعی در ماتریکس خارج سلولی دارد که در آن تا زمان فعال‌سازی توسط یک پروتئین فعال‌کننده پلاسمینوژن (uPA) به شکل سالم باقی می‌ماند. علاوه بر فعال‌سازی کلاژناز نوع IV به کمک پلاسمین، این پروتئاز همچنین پروتئین‌های دیگری از لامینای پایه را تخریب می‌کند تا به سلول‌های توموری اجازه تهاجم به سد غشایی را بدهد (شکل ۱۸-۲۴). تحت شرایط طبیعی، نوسازی ماتریکس خارج سلولی توسط تعادل بین فعالیت‌های پروتئازی و مهارکننده پروتئاز تنظیم می‌شود. دو مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن، شامل PAI-1 و PAI-2 (مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن ۱ و ۲)، و چندین مهارکننده کلاژناز یا TIMPs (مهارکننده بافتی متالوپروتئینازها)^۱ شناخته شده‌اند (شکل ۱۸-۲۴). سلول‌های سرطانی یا سلول‌های مجاور فعالیت پروتئازی محیط خارج سلولی خود را از طریق افزایش ترشحات سلولی پروتئازها و کاهش سنتز و ترشح مهارکننده‌های پروتئازی (TIMs و PAIs) افزایش می‌دهند.

رگرایی القاء شده توسط سلول‌های سرطانی

رگرایی فرایند طبیعی در طی نمو رویانی و جنینی و همچنین بهبود زخم است و توسط سلول‌های

1. Plasminogen activator inhibitor 1 and 2

2. Tissue inhibitor metalloproteinases



شکل ۱۹-۲۴ القاء تهاجم و رشد سلول‌های آندوتلیال عروق خونی توسط سلول‌های توموری در رگ‌زایی. سلول‌های توموری فاکتورهای میتوزنیک و کموتاکتیک آندوتلیالی VEGF و یا FGF را ترشح می‌کنند که سبب تسریع در تکثیر سلول‌های آندوتلیال و مهاجرت به سمت تولید تومور و تشکیل عروق خونی می‌شوند. در مهاجرت خود در میان ماتریکس خارج سلولی به سمت تومور، سلول‌های آندوتلیال از مکانیسم مشابه مکانیسم مورد استفاده توسط سلول‌های توموری برای متاستاز، استفاده می‌کنند. سلول‌های آندوتلیال ترشح uPA و پروکلاژن‌های خود را افزایش داده و ترشح مهارکننده‌های پروتئازی TIMP و PAI خود را کاهش می‌دهند.

سرطانی القاء می‌گردد. سلول‌های توموری پروتئین‌های جاذب شیمیایی^۱ سلول آندوتلیال عروقی را برای تسریع رگ‌زایی ترشح می‌کنند. پروتئین‌های رگ‌زا شامل VEGF (فاکتور رشد سلول آندوتلیال عروقی^۲) و FGF (فاکتور رشد فیبروبلاستی^۳) هستند. ترشح این فاکتورها توسط سلول‌های توموری سبب القاء سلول‌های آندوتلیال عروقی برای مهاجرت و تکثیر در جهت تولید عروق خونی جدید به داخل تومور می‌شود (شکل ۱۹-۲۴). مکانیسم مهاجرت و تهاجم توسط سلول‌های آندوتلیال مشابه مکانیسم مورد استفاده توسط سلول‌های توموری برای متاستاز می‌باشد. با دریافت پیام جاذب شیمیایی، سلول‌های آندوتلیال ترشح فعال‌کننده پلاسمینوژن و MMPs، شامل پروکلاژناز نوع IV، را افزایش داده و ترشح TIMPs و PAIs را کاهش می‌دهند. این تغییرات به آنها توانایی عبور از میان غشاء پایه و ECM را می‌دهد. فعالگر پلاسمینوژن uPA یک پیوند پپتیدی را می‌شکند که ملکول پلاسمینوژن را به دو نیمه تقسیم می‌کند. قطعه انتهایی کربوکسیل فعالیت پروتئازی پلاسمین را دارد که سبب تسهیل در مهاجرت سلول‌های آندوتلیال عروقی به سمت تومور می‌شوند. به شکل تعجب‌آوری، توالی انتهایی آمینوی پلاسمینوژن که در اثر پروتئولیز توسط فعال‌کننده پلاسمینوژن تولید می‌شود، یک فعالیت ضد-رگ‌زایی تحت عنوان آنژیوستاتین^۴ دارد. آنژیوستاتین حاصل از تجزیه پلاسمینوژن در محل ابتدایی تومور، فعالیت کافی برای مهار رگ‌زایی در محل ابتدایی ندارد که در آن فرایندهای پیش-رگ‌زایی غالب است. هرچند، آنژیوستاتین عمر طولانی دارد و از طریق خون به محل‌های دوری می‌رود که رگ‌زایی را در محل‌های متاستاتیک ثانویه مهار می‌کند. در هنگام تولید تومورهای متاستاتیک، این فعالیت ضد-رگ‌زایی برتری پیدا

1. Chemoattractant

2. Vascular endothelial cell growth factor

3. Fibroblast growth factor

4. Angiostatin

می‌کند، ولی این فعالیت ضد-رگزایی ابتدایی، تولید تومورهای متاستاتیک را در محل‌های ثانویه آهسته می‌کند. سایر پروتئین‌های ضد-رگزایی نیز در اثر پروتئولیز پروتئین‌های ECM در نزدیکی تومور ابتدایی تولید می‌شوند. یکی از اینها آندوستاتین^۱ می‌باشد که از انتهای کربوکسیل کلاژن نوع XVIII تولید می‌شود. ارائه آندوستاتین، آنژیوستاتین و سایر پروتئین‌های ضد رگزایی از ماتریکس خارج سلولی با غلظت بالا به موش‌های خانگی نشان داده است که سرطان‌ها را در موش‌های خانگی درمان می‌کند. این مشاهدات بررسی داروهای ضد رگزایی برای درمان سرطان‌های انسانی را مطرح کرده است.

برای ایجاد سرطان نیاز به جهش‌های متعدد می‌باشد

برای ترانسفورماسیون یک سلول طبیعی به یک سلول سرطانی نیاز به بیش از یک جهش می‌باشد، مگر آنکه این جهش در زمینه‌ای از جهش‌های اونکوژنیک قبلی رخ دهد. مشاهدات متعددی نیاز به جهش‌های متعدد را نشان می‌دهند. یک سرطان معمولاً سال‌های زیادی بعد از یک حادثه جهش‌زای ابتدایی شکل می‌گیرد که نیاز به زمان برای تجمع جهش‌های متعدد دیگر را نشان می‌دهد. افزایش بروز سرطان با افزایش سن نیز نیاز به تجمع جهش‌ها در طی زمان برای سرطان‌زایی را نشان می‌دهد. مستندات مربوط به جهش‌ها در مراحل پیشرونده نمو یک سرطان، دلیل مستقیم‌تری هستند. بر همین اساس در سرطان سرویکال، ابتدا ناحیه‌ای از سرویکس سلول‌های اپی‌تلیالی را نشان می‌دهد که وضعیت تکثیری بیش از حد طبیعی دارند. این سلول‌های غیرطبیعی ممکن است به آدنوم خوش خیم پیشرفت کنند. اکثریت آدنوم‌ها از مراحل دیگری عبور می‌کنند که یک تومور بدخیم را به وجود می‌آورند. آنالیز سلول‌ها از هر کدام از این مراحل پیشرونده، کسب جهش‌های فعال‌سازی جدیدی را در پروتئین‌های و غیرفعال‌سازی ژن‌های فرونشاننده توموری را نشان می‌دهند که با یکدیگر، سلول سرطانی بدخیم را تولید می‌کنند. آزمایش‌های انجام‌شده با سلول‌های اپی‌تلیالی انسان نشان می‌دهند که حداقل چهار تغییر منجر به تولید یک سلول اپی‌تلیال ترانسفورمه می‌شود. در این آزمایشات، اونکوژن‌ها و مهارکننده‌های ژن فرونشاننده تومور مختلف به طریق ترانس فکشن^۲ سلول‌های اپی‌تلیال طبیعی با پلاسمیدهای بیانی ژن، ارائه شدند. حداقل سه ژن خاص که بر روی چهار فعالیت بیوشیمیایی تأثیر می‌گذارند، قادر به ترانسفورماسیون این سلول‌ها هستند. برای ترانسفورماسیون نیاز به یک افزایش بیان تلومراز، یک انکوژن *ras* و ژن پروتئین آنتی ژن T ویروس SV40 بود. پروتئین آنتی ژن T به Rb و p53 موجود در سلول‌های اپی‌تلیال عفونت‌یافته متصل و آنها را مهار می‌کند. فرونشانی p53، فعال‌سازی Ras و بیان بیش از حد تلومراز، همگی برای ترانسفورماسیون سلولی لازم هستند (ارتباط بالینی ۲-۲۴).

1. Endostatin

2. Transfection

داروهای ضدسرطان با هدف ملکولی

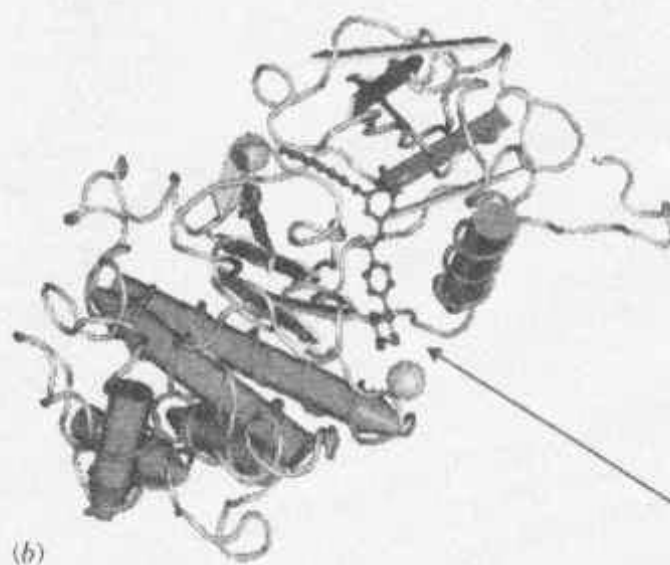
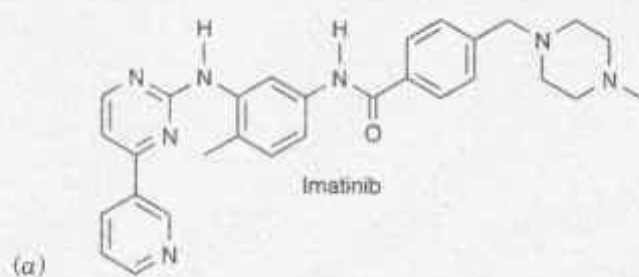
ایماتینیب^۱ (قبلاً STI-571 نامیده می‌شد و در ایالات متحده با نام Gleevec عرضه می‌شود) اولین داروی موفق بود که برای یک محصول اونکوژنی اختصاصی مورد استفاده قرار گرفت. این دارو مهارکننده فعالیت تیروزین کینازی پروتئین تیروزین کیناز کایمری Bcr-Abl است که در لوسمی میلوزنی مزمن (CML) بیان می‌شود، و گیرنده فاکتور رشد c-Kit می‌باشد که در بسیاری از تومورهای استرومایی گوارشی به میزان بیش از حد بیان می‌شود. این دارو برای درمان این سرطان‌ها، مورد تأیید اداره غذا و داروی ایالات متحده قرار گرفته است. تیروزین کینازها فسفات را از ATP به سوسترهای پروتئینی در مسیرهای پیام‌رسانی فاکتور رشد انتقال می‌دهند. ایماتینیب به جایگاه اتصال ATP در تیروزین کینازهای Abl و Kit اتصال یافته و مانع اتصال سوسترای ATP می‌شود (شکل را ببینید).

CML در نتیجه یک جابه‌جایی بین کروموزوم ۹ و کروموزوم ۲۲ در سلول بنیادی پلوری‌پوتنت خون‌ساز به وجود می‌آید که همراه با تولید کروموزوم‌های غیرطبیعی است که در آنها قسمتی از کروموزوم ۲۲ به کروموزوم ۹ و به همین ترتیب قسمتی از ۹ به ۲۲ جابه‌جا شده است. کروموزوم کوچک‌تر از این دو کروموزوم غیرطبیعی، 22q⁻، به راحتی در سلول‌های لوکمیک قابل شناسی بوده و کروموزوم فیلاデルفیا نامیده می‌شود. در محل این جابه‌جایی، قالب خواندن انتهای 5' Bcr با توالی‌های 3' Abl ادغام شده و تولید پروتئین کایمری Bcr-Abl را می‌کنند. Abl یک تیروزین کیناز

مشابه Src است (ص ۱۳۳۷). این ادغام زنی سبب افزایش بیان و فعالیت تیروزین کیناز Abl می‌شود که برای شروع و حفظ لوسمی مهم است. پیشرفت CML به چند مرحله تقسیم می‌شود: مرحله مزمن ابتدایی که با افزایش نوتروفیل‌های کاملاً تمایز یافته مشخص می‌شود که معمولاً یک دوره ۵ ساله است. فاز بلاستیک تأخیری با افزایش تعداد سلول‌های اجدادی لنفوتیدی تمایز نیافته مشخص شده و پیش‌آگهی ضعیفی دارد. اونکوژن Bcr-Abl در تمامی مراحل بیان می‌شود، ولی سلول‌هایی که در مرحله بلاستی قرار دارند، تغییرات ملکولی و سیتوژنتیکی دیگر را نیز نشان می‌دهند. مرحله مزمن ابتدایی بیشترین پاسخ را به درمان با ایماتینیب می‌دهد (فروکشی^۲ سیتوژنتیکی کامل یا تقریباً کامل سلول‌های حاوی کروموزوم فیلاデルفیا در ۸۰٪ تا ۹۰٪ بیماران). مرحله بلاستی CML اغلب فروکشی نسبی را نشان می‌دهد (میزان پاسخ سیتوژنتیکی ۱۶٪ تا ۲۴٪ گزارش شده است). امید آن می‌رود با استفاده از ترکیب‌هایی از داروهای دیگر، پاسخ‌های بهتری در فاز بلاستی بیماری حاصل شود. گزارشات ایجاد مقاومت به ایماتینیب در مرحله بلاستی را مطرح می‌کنند؛ این مقاومت به دلیل ظهور جهش‌های نقطه‌ای در Bcr-Abl به وجود می‌آید که تمایل آن به ایماتینیب را کاهش می‌دهد. جهش‌های دیگر می‌توانند از طریق افزایش بیان پروتئین ادغامی Bcr-Abl سبب ایجاد مقاومت شوند.

1. Imatinib

2. remissions



اتصال ایماتینیب به جایگاه اتصال ATP در دومن‌های تیروزین کینازی Abl. (a) ساختمان ایماتینیب (STI-571). (b) ساختمان دومن تیروزین کینازی Abl با ایماتینیب در جایگاه اتصال ATP. ایماتینیب با مدل میله-و-کره نشان داده شده است (پیکان را ببینید).

هتروژنیته ژنتیکی و بیوشیمیایی سرطان‌ها

سلول‌های موجود در یک تومور، جهش‌های متعددی را در پروتئوونکوژن‌ها و ژن‌های فرونشاننده تومور دارند. با وجود اینکه اونکوژن‌ها و ژن‌های غیرفعال فرونشاننده تومور اختصاصی معمولاً در تمامی سلول‌های یک تومور وجود دارند، جهش‌های دیگری نیز وجود دارند که در بین سلول‌های موجود در داخل یک توده توموری متفاوت هستند. به علاوه، مارکرهای اپی‌ژنتیکی ممکن است در سلول‌های موجود در داخل تومور متفاوت باشند که منجر به تفاوت‌هایی در بیان پروتئوونکوژن‌ها و ژن‌های فرونشاننده تومور در بین جمعیت سلول‌های توموری می‌گردد. این هتروژنیته به شکل تجربی با نشان دادن توانایی متاستاتیک متفاوت سلول‌های موجود در نواحی مختلف یک تومور قابل نمایش است. هتروژنیته با گذشت زمان و با تقسیمات سلولی متوالی در سلول‌ها به وجود می‌آید. با مارکرهای ژنتیکی می‌توان هر کدام از این سلول‌ها را در یک تومور به یک سلول مادری ردیابی نمود که در آن حوادث جهشی ابتدایی رخ داده است که منجر به یک سلول سرطانی شده‌اند. لذا در حالی که جمعیت سلولی تومور از نظر ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی هتروژنیک هستند، تمامی سلول‌های موجود در یک تومور از یک سلول پیش‌ساز مشتق شده‌اند.

جهش‌زاها و تسریع‌کننده‌ها سبب سرطان می‌شوند

اکثر سرطان‌ها توسط فاکتورهای محیطی ایجاد می‌شوند (ارتباط بالینی ۳-۲۴). یک تسریع‌کننده^۱ بعد از یک حادثه جهش‌زا، به عنوان یک فاکتور رشد عمل کرده و سبب افزایش تعداد سلول‌های حاوی یک نقص جهش‌زای ابتدایی می‌گردد. این عامل کلون‌های مربوط به سلول‌های جهش‌یافته را افزایش داده و سبب افزایش احتمال جهش‌های دیگر در این سلول‌ها می‌شود. فاکتورهای طبیعی نظیر استروژن به عنوان تسریع‌کننده‌های توموری بر روی سلول‌های اپی‌تلیال پستان و تخمدان عمل می‌کنند و میزان بروز سرطان‌های پستان و تخمدان در زنانی که طی زمان مقادیر بالای استروژن را دارند، بیشتر می‌باشد. رژیم غذایی از طریق فراهم‌سازی اجزایی که جهش‌ها و تسریع‌کننده‌های تومور را متوقف می‌سازند، قادر به مهار سرطان‌زایی هستند. فاکتورهای غذایی دیگر می‌توانند از طریق فراهم‌سازی کوفاکتورهای برای آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان درگیر در ترمیم DNA، به عنوان سرکوبگر تومور عمل کنند (ارتباط بالینی ۳-۲۴).

آنالیز بیوشیمیایی سرطان‌های خاص

هر سرطانی یک الگوی متفاوت اونکوژن‌های فعال‌شده و ژن‌های فرونشاننده تومور غیرفعال‌شده را دارد (شکل ۲۰-۲۴). با وجود این که برخی جهش‌های ژنی در انواع خاصی از سرطان‌ها متداول هستند، سرطان‌های متفاوت در مقایسه با سرطان‌های دیگر، حتی در

1. Promoter

علل محیطی سرطان‌های انسانی

عوامل محیطی و فرهنگی از علل غالب سرطان‌های انسانی هستند. در صورتی که بتوان این فاکتورها را تنظیم نمود، میزان بروز سرطان‌ها ممکن است تا بیش از ۷۵٪ کاهش یابد. استعمال دخانیات مسئول حدود ۳۰٪ مرگ‌های سرطانی در ایالات متحده است. برآورد شده است که در هر سال ۱,۱۰۰,۰۰۰ نفر در سرتاسر جهان به دلیل سرطان ریه فوت می‌کنند که ۸۵٪ آنها به دلیل تنباکو می‌باشد. در حالی که اخیراً میزان استعمال دخانیات شروع به کاهش نموده است، زمان تأخیر در ایجاد سرطان منجر به افزایش قابل توجه در سرطان‌های ناشی از سیگار طی دو تا سه دهه آینده به دو میلیون در هر سال خواهد شد.

برآورد می‌شود که رژیم غذایی می‌تواند مانع ایجاد حدود ۳۰٪ موارد سرطان‌های U.S. شود (برآوردها از ۱۰٪ تا ۷۰٪ متفاوت است). این برآوردها بیشتر براساس داده‌های اپیدمیولوژیکی میزان بروز انواع سرطان‌ها در موقعیت‌های جغرافیایی، فرهنگ‌ها و محیط‌های مختلف می‌باشند (جدول را ببینید). به دنبال مهاجرت از یک فرهنگ یا موقعیت به فرهنگ یا موقعیت دیگر، با یکسان‌سازی این افراد یا فرزندان آنها، میزان بروز یک نوع سرطان اغلب به جمعیت با فرهنگ جدید نزدیک می‌شود. همچنین تغییر در رژیم غذایی و شیوه زندگی طی زمان در یک کشور، اهمیت این فاکتورها در میزان بروز سرطان‌ها را نشان می‌دهد.

میزان بروز بسیاری از انواع سرطان‌ها در یک چهارم جمعیت U.S. که بیشترین میزان میوه‌جات و سبزیجات را در رژیم غذایی خود دارند، ۳۰٪

تنوع در میزان بروز انواع سرطان در یک مقایسه دو موقعیتی^a

نسبت تفاوت در میزان بروز	میزان بروز در موقعیت ۲	میزان بروز در موقعیت ۱	مقایسه موقعیت	ریه
۱۹	۵٫۸	۱۱۰	نیواورلان (blacks)، مادرش (India)	
۷	۱۴	۹۴	هاوایی (Hawaii)، اسرائیل (non-Jews)	پستان
۷۰	۱٫۳	۹۱	آتلانتا (blacks)، چین (Tianjin)	پروستات
۱۸	۳٫۰	۸۳	برزیل (Racife)، اسرائیل (non-Jews)	دهانه رحم
۴۹	۰٫۷	۳۴	چین (Shanghai)، کانادا (Nova Scotia)	کبد
۱۹	۱٫۸	۳۴	ایالات متحده (connecticut, whites)، هند (Madras)	کولون
۱۵۵	۰٫۲	۳۱	استرالیا (Queensland)، ژاپن (Japan)	ملانوم

^a میزان بروز موارد جدید در هر سال در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر که از نظر تنوع سن با جمعیت اختصاصی تنظیم شده است.

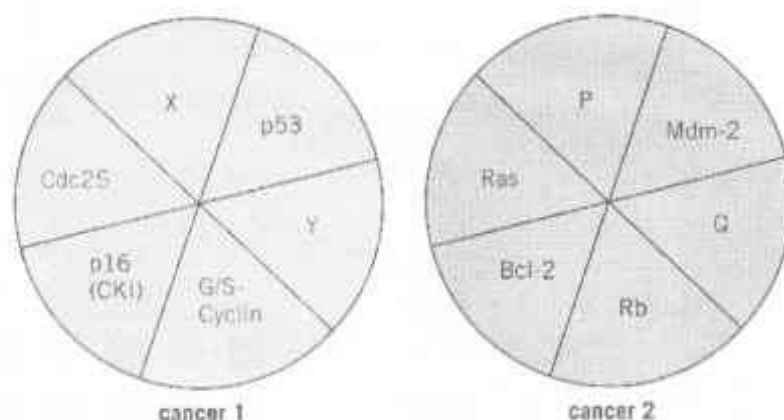
تا ۴۰٪ کمتر می‌باشد. هرچند، هنوز محتوای این غذاها که مانع ایجاد سرطان‌ها شده‌اند، به خوبی مشخص نشده است. میزان ناکافی اسید فولیک در رژیم غذایی U.S. به عنوان یک عامل خطر برای سرطان‌های کولون و پستان می‌باشد. مصرف اسیدفولیک به خصوص ممکن است در افرادی مهم باشد که یک چندشکلی در ژن متیلن‌تتراهیدروفولات ردوکتاز خود دارند که در متابولیسم اسید فولیک نقش دارد و این چندشکلی منجر به کاهش فعالیت این آنزیم می‌شود. کمبود فولات منجر به قرارگیری مازاد اوراسیل در DNA و تجزیه DNA می‌شود. کمبود فولات در افراد الکلی شایع است و ممکن است دلیلی برای افزایش میزان بروز برخی سرطان‌ها با الکل باشد. رژیم غذایی قبل نوجوانی و شیوه زندگی بر شروع منارک (اولین قاعدگی) و شروع زودرس منارک و طول زمان بین منارک و یائسگی با افزایش خطر سرطان پستان در زنان مرتبط است. چاقی ارتباط معکوسی با خطر سرطان پستان در زنان قبل از یائسگی و ارتباط مثبتی با بعد از یائسگی دارد. وجود چربی حیوانی زیاد در رژیم غذایی با افزایش خطر سرطان کولون مرتبط است، ولی داده‌ها با این موضوع مطابقت نیستند. به جای کل چربی حیوانی موجود در رژیم غذایی، داده‌ها ممکن است مطرح کنند که این نسبت چربی اشباع نشده با چند پیوند دوگانه به اشباع است که با خطر سرطان کولورکتال در ارتباط می‌باشد. میزان بروز سرطان کولون ارتباط معکوسی با کمبود فعالیت یا ورزش دارد. انجام مطالعات محیطی و غذایی مشکل است، زیرا نیاز به مطالعه جمعیت بزرگی طی یک دوره زمانی مربوط به

علل محیطی سرطان‌های انسانی

ژنتیکی تفسیر می‌شود. فردی که حساس به عوامل محیطی است، تحت تأثیر چند شکلی‌های ژنتیکی خود و جهش‌های اکتسابی قرار می‌گیرد که مسیرهای متابولیکی، تنظیمی و هورمونی را کنترل می‌کنند.

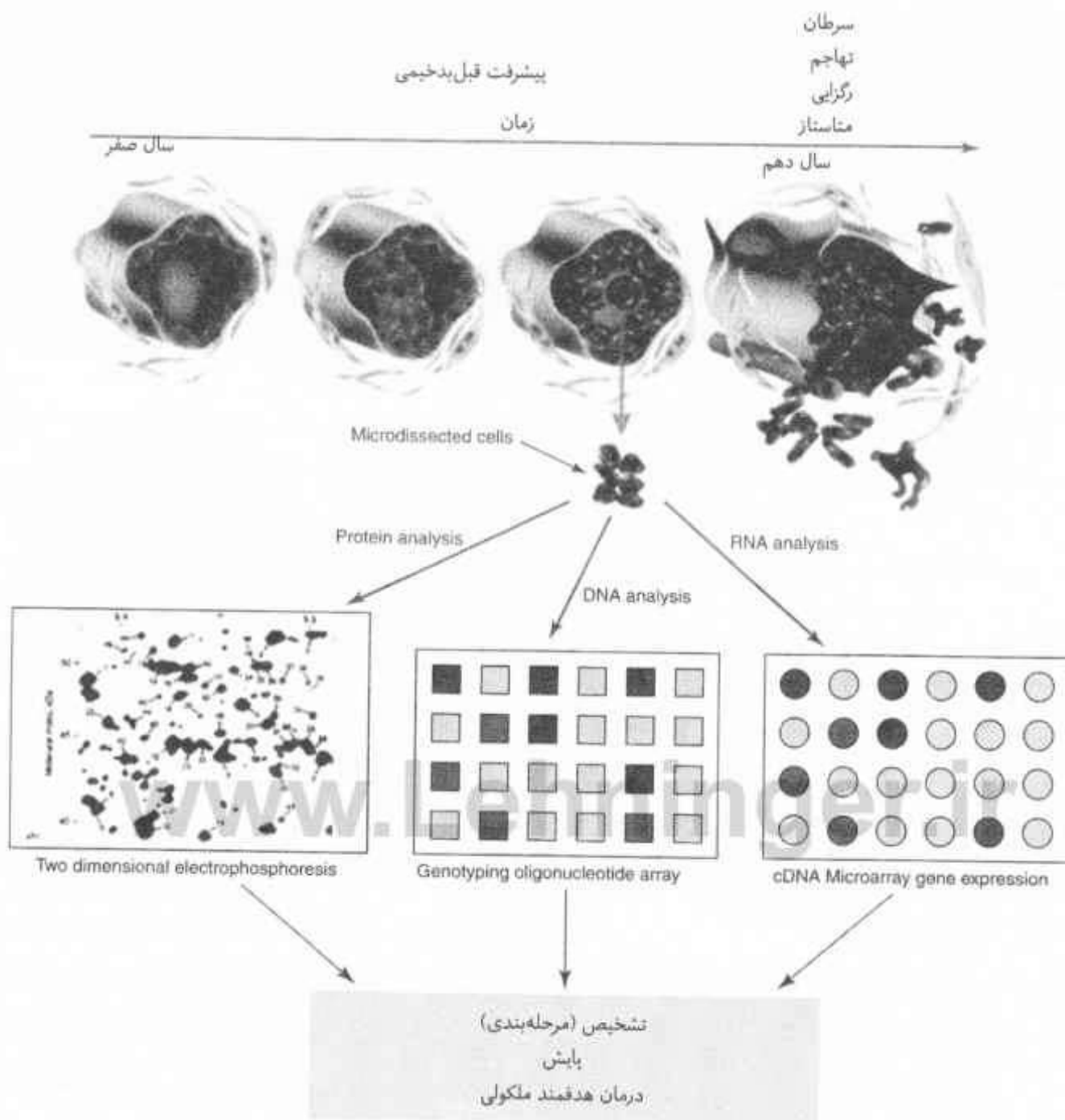
یک نسل می‌باشد و لازم است متغیرهای متعددی کنترل شوند. هرچند، پیشرفت‌های انجام‌شده در دانش و کنترل این بیماری‌ها و عوامل محیطی، یک پتانسیل بزرگ برای کاهش میزان سرطان دارد.

اثر محیط و شیوه زندگی بر روی میزان بروز سرطان، براساس زمینه



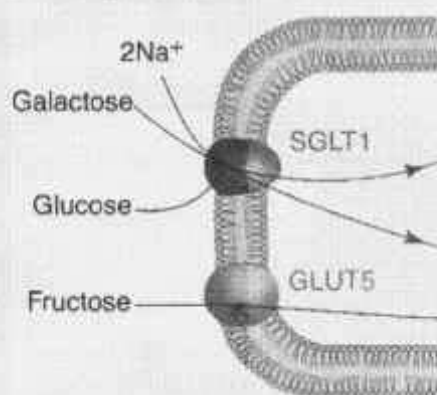
شکل ۲۰-۲۴ هر سلول سرطانی یک الگوی متفاوت از پروتئوونکوژن‌های فعال‌شده و ژن‌های فرونشاننده تومور غیرفعال‌شده را دارد. اونکوژن‌ها با رنگ قرمز و ژن‌های فرونشاننده تومور غیرفعال‌شده با رنگ سیاه مشخص شده‌اند. X، Y، P و Q اونکوژن‌ها یا ژن‌های فرونشاننده غیرفعال شناسایی نشده در یک سرطان خاص هستند.

یک نوع سرطان، تفاوت‌های ژنتیکی دارند. به دلیل تفاوت‌های موجود در اونکوژن‌های فعال‌شده و ژن‌های فرونشاننده تومور غیرفعال‌شده در سرطان‌های خاص، ممکن است برای تعیین صحیح پیش‌آگهی و درمان کارآمد آن نیاز به تعیین مشخصات بیوشیمیایی مربوطه باشد. ریزآرایه ژنی و تکنیک‌های پروتئومیک می‌توانند به دقت الگوهای بیوشیمیایی غیرطبیعی ناشی از فعال‌سازی‌های اونکوژنی و از دست رفتن فرونشاندگی تومور را در یک سرطان خاص تعیین کنند (شکل ۲۱-۲۴). در آینده، درمان‌های فارماکولوژیکی متکی بر تعیین مشخصات ملکولی دقیق یک سرطان خواهند بود که برای آنها درمان‌های انتخابی ضد فعالیت‌های بیوشیمیایی خاصی طراحی خواهد شد که سرطان را تقویت می‌کنند.



(ص ۱۷۲)، آنالیز ژنومی، و آنالیز cDNA برای ملکولهای mRNA بیان شده می‌باشند. آنگاه مرحله بندی، پایش، و درمان سرطان براساس آنالیز بیوشیمیایی و ژنتیکی سرطان خاص انجام می‌شود. شناسایی بیوشیمیایی یک سرطان خاص منجر به درمان شخصی شده اختصاصی آن سرطان می‌شود.

شکل ۲۱-۲۴ خصوصیات اختصاصی تومور براساس آنالیز ملکولی سلول‌هایی مشخص می‌شود که با لیزر ریزبرش داده شده‌اند. مراحل مختلف یک سرطان بدخیم ممکن است از نظر الگوهای بیان ژنتیکی و اپی ژنتیکی خود با سلول‌های ریزبرش داده شده استخراج شده برای آنالیز ملکولی (بالا) مورد بررسی قرار گیرد. آنالیزهای ملکولی به روش‌های الکتروفورز ژلی دو-بعدی جهت تعیین پروتئین‌های بیان شده



هضم و جذب مواد غذایی پایه

- | | | |
|--------------------------------------|--|--|
| ۲۵-۱ • مقدمه ۱۳۶۴ | ارتباطات بالینی | ۲۵-۶ • آمینواسیدوری خنثی: |
| ۲۵-۲ • نکات عمومی ۱۳۶۷ | ۲۵-۱ • کلریدوره خانوادگی سبب آلکالوز | بیماری هارتنپ ۱۳۹۰ |
| ۲۵-۳ • انتقال اپی تلیالی ۱۳۷۳ | ۲۵-۲ • متابولیک می شود ۱۳۷۸ | ۲۵-۷ • کمبود دی ساکاریداز ۱۳۹۴ |
| ۲۵-۴ • هضم و جذب پروتئین ها ۱۳۸۳ | ۲۵-۳ • فیبروز کیستیک پانکراس ۱۳۸۰ | ۲۵-۸ • تداخلات دارویی برای جلوگیری از جذب چربی و چاقی ۱۳۹۸ |
| ۲۵-۵ • هضم و جذب کربوهیدرات ها ۱۳۹۱ | ۲۵-۴ • اسهال های توکسیکوژنیک | ۲۵-۹ • سنگ های کلسترولی ۱۴۰۱ |
| ۲۵-۶ • هضم و جذب لیپیدها ۱۳۹۵ | ۲۵-۵ • باکتریایی و درمان با جایگزینی الکترولیت ها ۱۳۸۰ | ۲۵-۱۰ • جذب کلسترول ۱۴۰۳ |
| ۲۵-۷ • متابولیسم اسیدهای صفراوی ۱۴۰۴ | ۲۵-۴ • تریپسین و خودهضمی پانکراس ۱۳۸۷ | ۲۵-۱۱ • β -آ-لیپوپروتئینمی ۱۴۰۴ |
| | ۲۵-۵ • آنژیوپاتی گلوتن ۱۳۸۸ | |

مفاهیم کلیدی

- پروتئین های غذایی پلیمرهایی هستند که برای جذب به اسیدهای آمینه، دی پپتیدها و تری پپتیدها تجزیه می شوند. کربوهیدرات های غذایی اساساً متشکل از پلیمرهایی هستند که برای جذب لازم است به منوساکاریدها تجزیه شوند. چربی های غذایی اساساً متشکل از اسیدهای چرب استری شده با گلیسرول (تری آسید گلیسرول) هستند که برای پراکنده شدن و هضم به منوگلیسریدها و اسیدهای چرب، نیاز به دترژنت های بیولوژیکی دارند.
- هضم مواد غذایی نیاز به دامنه ای از شرایط، برخی بسیار سخت (برای مثال، pH کمتر از ۱)، و مجموعه های متنوعی از آنزیم های گوارشی دارد که به طور متوالی ملکول های مغذی را به قطعات کوچکتر تجزیه می کنند. آنزیم های گوارشی محلول بیشتر توسط غدد بزاقی، معده و پانکراس به صورت پیش سازهای غیرفعال ترشح می شوند.
- هضم نهایی پپتیدها و کربوهیدرات ها برای تولید ملکول های قابل جذب توسط آنزیم های خارجی موجود در سطح برسی سلول های روده انجام می شود.
- منوساکاریدها، اسیدهای آمینه آزاد و دی - و - تری پپتیدها غالباً به صورت

- هم‌انتقالی با سدیم، یک بار مثبت یا یک پروتون جذب می‌شوند. اسیدهای چرب آزاد نیز به‌طور فعال جذب می‌شوند.
- نیروی ترشح الکترولیتی فعال، جذب الکترولیتی و انتقال فعال اولیه و ثانویه، همگی توسط ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ در ناحیه پلاسمایی مقابل مجرای سلول‌های اپی‌تلیال تأمین می‌شود.
- لیپیدهای جذب‌شده دوباره در داخل سلول‌ها به تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها تبدیل و به‌صورت گلبول‌های کوچک متشکل از لیپیدهای خنثی، فسفولیپیدها و لیپوپروتئین‌های اختصاصی به داخل لنف آزاد می‌شوند.

- اسیدهای صفراوی دترژنت‌های بیولوژیکی هستند که از طریق پراکنده‌سازی لیپیدها به میسل‌ها و افزایش انتقال اسیدهای چرب و منوگلیسریدها از میان یک لایه یکنواخت بر روی سلول‌های روده‌ای پوشاننده، برای تسهیل هضم و جذب لیپیدها لازم می‌باشند. اسیدهای صفراوی که توسط کبد سنتز می‌شوند، به صورت کونژوگ‌های تورین و گلیسین ترشح می‌گردند.
- بیشتر اسیدهای صفراوی از طریق یک چرخه روده‌ای-کبدی، شامل بازجذب فعال در ایلئوم، انتقال از طریق خون به کبد و ترشح مجدد توسط کبد، در بدن حفظ می‌شوند.

۱-۲۵ • مقدمه

انواع مواد مغذی

سه نوع ترکیب بیوشیمیایی برای انسان به عنوان مغذی^۱ هستند: پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها. غذاهای مختلف متعددی می‌توانند نیازهای غذایی انسان را برطرف کنند، ولی اینها از نظر نسبت انواع مختلف مغذی‌ها و نسبت مواد قابل هضم به غیرقابل هضم با یکدیگر اختلاف دارند. محصولات گیاهی پردازش نشده به‌خصوص در مواد فیبری زیاد دیده می‌شوند که توسط آنزیم‌های انسانی قابل هضم نبوده و یا به راحتی توسط باکتری‌های روده تجزیه نمی‌شوند. این فیبرها بیشتر شامل پلیمرهایی از کربوهیدرات‌ها، نظیر سلولز (۱-β، ۴-گلیکان) یا پکتین‌ها (مخلوطی از استرهای متیل پلی‌گلوتامیک اسید، پلی‌گالاکتوز و پلی‌آرابینوز)، می‌باشند. امروزه رژیم غذایی با کربوهیدرات بالا طرفداران زیادی دارد، زیرا به مدفوع حجم می‌دهد و ممکن است مانع نمو سرطان کولون شود.

جدول ۱-۲۵ همکاری متوسط کلاس‌های غذایی مختلف در رژیم غذایی مردمان آمریکای شمالی را نشان می‌دهد. مصرف غذایی افراد مختلف ممکن است تفاوت‌های اساسی را با این متوسط داشته باشد، زیرا مصرف غذا عمدتاً وابسته به ذائقه افراد است. توانایی در مصرف انواع متنوعی از غذاها، انعکاسی از قابلیت سازگاری زیاد و ظرفیت گوارشی ذخیره مجرای گوارشی است.

جدول ۱-۲۵ • نقش هر کدام از گروه‌های غذایی اصلی در تأمین مواد غذایی روزانه در ایالات متحده

نوع ماده غذایی	کل مصرف روزانه (گرم)	محصولات لبنی، غیر از کره (%)	گوشت، مرغ، ماهی (%)	نخمد مرغ (%)	میوه‌جات، گردو‌جات، سبزیجات	آرد، غلات (%)	شیرین‌کننده‌ها (%)	چربی، روغن (%)
پروتئین	۱۰۰	۲۲	۴۲	۶	۱۲	۱۸	۰	۰
کربوهیدرات	۳۸۱	۷	۰/۱	۰/۱	۱۹	۳۶	۳۷	۰
چربی	۱۵۵	۱۳	۳۵	۳	۴	۱	۰	۴۲

دانستن ماهیت پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌های غذایی از نظر بالینی مهم است. برخی پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌ها، با وجود اینکه برای اکثر افراد، مواد غذایی خوبی هستند، قابل هضم توسط برخی افراد نبوده و سبب بیماری گوارشی می‌شوند. در این حالت، با حذف آن جزء غذایی، مشکل برطرف می‌شود. برای مثال، بسیاری از انسان‌ها، به‌خصوص افراد غیرقفقازی^۱، بعد از سنین کودکی توانایی خود در هضم دی‌ساکارید معمول شیر، یعنی لاکتوز، را از دست می‌دهند و در اثر خوردن شیر دچار اسهال، تولید گاز و نفخ (عدم تحمل لاکتوز) می‌شوند. مثال معمول دیگر مربوط به گلوتن می‌باشد که یکی از اجزاء پروتئینی گندم است. در برخی افراد، یکی از محصولات هضم گلوتن سبب ایجاد یک پاسخ ایمنی و التهابی می‌شود که می‌تواند سبب کاهش سطح مخاط روده، کاهش ظرفیت هضم/جذب و اسهال (آنتروپاتی گلوتنی یا بیماری سلیاک) شود.

چندین عضو گوارشی در هضم مواد غذایی نقش دارند

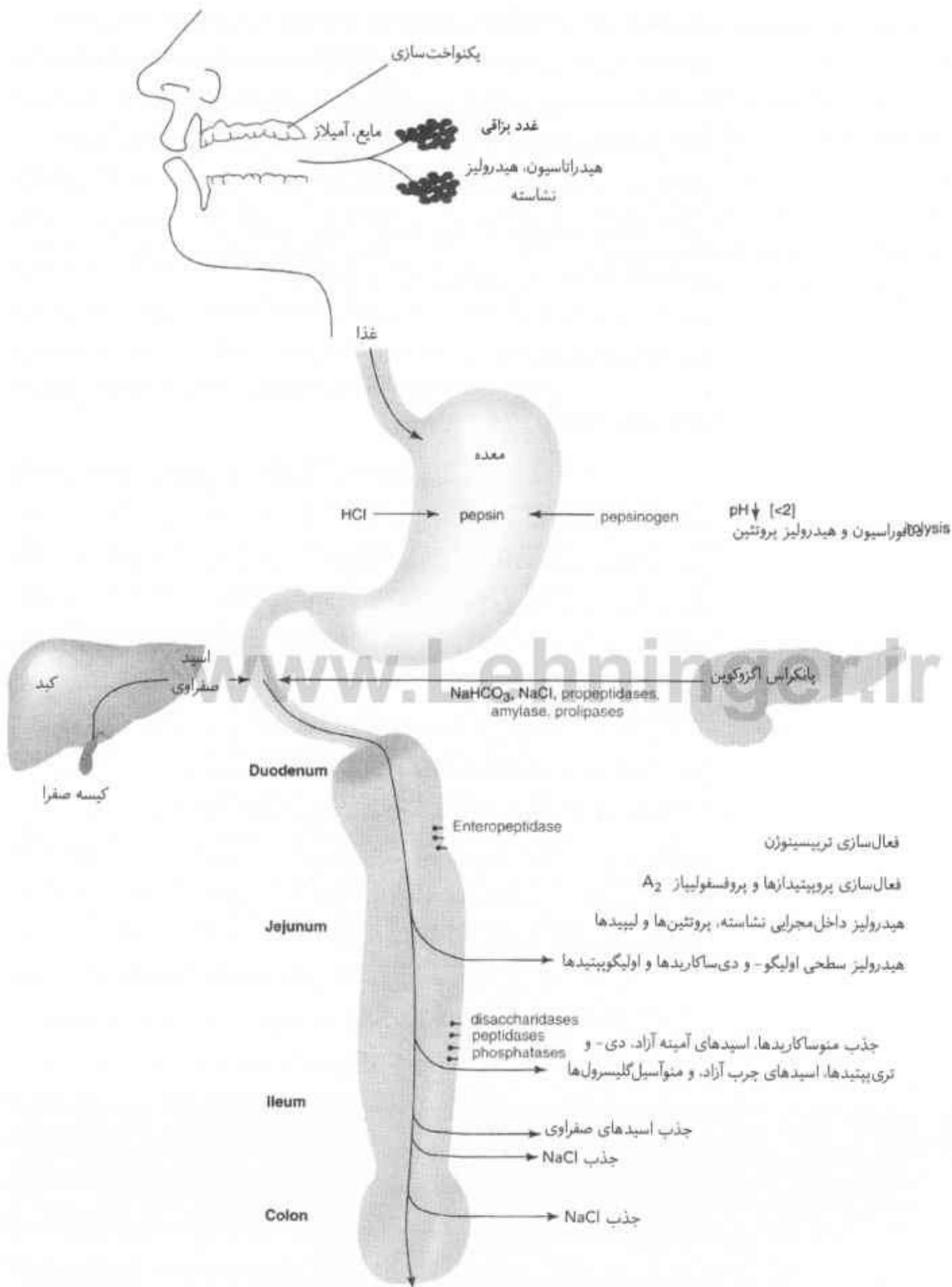
ترشح مایعات گوارشی و هضم غذا جزء ابتدایی‌ترین رخدادهای بیوشیمیایی است که در ابتدای عصر علوم مدرن مورد بررسی قرار گرفتند. کشف تولید HCl معده به پزشک آمریکایی ویلیام بیومونت^۲ (۱۸۵۳-۱۷۸۵) برمی‌گردد. در سال ۱۸۲۲ وی یک بیمار مبتلا به زخم معده را درمان کرد. زخم این بیمار بهبود یافت، ولی یک فیستول معده (ورودی غیرطبیعی از طریق پوست) باقی گذاشته شد که به بیومونت این امکان را می‌داد تا بتواند شیر معده را در هنگام صرف غذا و بعد از آن مطالعه کند. با آنالیز شیمیایی، وجود اسید معدنی HCl مشخص شد که تعجب شیمیدان‌ها و بیولوژیست‌ها را به دنبال داشت. این کشف، اصل ترشحات بی‌همتا توسط غدد اختصاصی را بنا نهاد. مدت کوتاهی بعد از آن، در سال ۱۸۳۶، تئودور شوان^۳ که یک آناتومیست و فیزیولوژیست آلمانی بود (۱۸۸۲-۱۸۱۰)، مشاهده نمود که شیر معده در حضور اسید رقیق می‌تواند سفیده تخم مرغ را تجزیه کند. وی مشخص نمود که این فرایند مستلزم یک اصل شیمیایی دیگر، تحت عنوان هضم گوارشی است، و کلمه *pepsin* از *pepsis* یونانی به معنی «هضم» را برای آن به کار برد.

قسمت عمده مواد غذایی خورده شده شامل پلیمرهای بزرگی هستند که قبل از جذب و دسترسی تمامی سلول‌های بدن به آنها می‌بایست به واحدهای کوچکتر، اساساً منومرها، تجزیه شوند. فرایند کامل از زمان خوردن غذا تا جذب مواد غذایی به داخل گردش خون، شامل این مراحل هستند (شکل ۱-۲۵): (۱) یکنواخت‌سازی مکانیکی غذا و مخلوط‌سازی مواد جامد خورده شده با مایعات ترشح شده از غدد موجود در مجرای گوارش؛ (۲) ترشح آنزیم‌های گوارشی که ماکروملکول‌ها را به اولیگومرها، دیمرها و منومرها هیدرولیز می‌کنند؛ (۳) ترشح الکترولیت‌ها، اسید یا باز برای فراهم‌سازی یک محیط مناسب برای هضم آنزیمی مطلوب؛ (۴) ترشح اسیدهای صفراوی به عنوان دترژنت جهت محلول‌سازی لیپیدها و

1. Non-Caucasians

2. William Beaumont

3. Theodor Schwann



شکل ۱-۲۵ اعضاء گوارشی و فعالیت های مربوطه.

جدول ۲-۲۵ • فعالیت‌های مربوط به غدد و بافت‌های اختصاصی در هضم و جذب

عضو	فعالیت اصلی در هضم و جذب
غدد بزاقی	آزادسازی مایع و آنزیم‌های گوارشی
معدة	آزادسازی HCl و آنزیم‌های گوارشی
پانکراس	آزادسازی NaHCO_3 و آنزیم‌هایی برای هضم درون مجرای
کبد	آزادسازی اسیدهای صفراوی
کیسه صفرا	ذخیره‌سازی و تغلیظ صفرا
روده کوچک	هضم نهایی غذا، جذب مواد غذایی و الکترولیت‌ها
روده بزرگ	جذب الکترولیت‌ها

تسهیل جذب آنها؛ (۵) هیدرولیز اولیگومرها و دیمرها، مغذی توسط آنزیم‌ها در سطح مخاط روده؛ و (۶) جذب ملکول‌ها و الکترولیت‌های غذایی از مجرای روده توسط سلول‌های اپی‌تلیال روده. برای انجام این فعالیت‌ها، مجرای گوارش حاوی غدد و اپی‌تلیوم سطحی تخصص‌یافته می‌باشد (جدول ۲-۲۵).

پانکراس و روده برای هضم و جذب تمامی مواد غذایی پایه ضروری هستند. خوشبختانه هر دوی این اعضا ظرفیت ذخیره‌ای بزرگی دارند. لذا سوء هضم ناشی از نارسایی پانکراس عموماً تنها زمانی به یک مشکل بالینی تبدیل می‌شود که میزان ترشح آنزیم‌های گوارشی پانکراس به کمتر از یک دهم میزان طبیعی کاهش یابد. ترشح صفرا توسط کبد برای هضم و جذب مؤثر لیپیدها مهم است که وابسته به اسیدهای صفراوی هستند. برعکس، هضم معده‌ای مواد غذایی برای تغذیه کافی ضروری نیست و از دست رفتن این فعالیت توسط پانکراس و روده کوچک قابل جبران است. با این وجود هضم معده‌ای طبیعی به میزان زیادی یکنواختی و کارایی کل فرایند گوارشی را افزایش می‌دهد. معده از طریق عملکرد ذخیره‌ای، توانایی حرکتی، و شروع هیدرولیز پروتئین‌ها و لیپیدها که با وجود جزئی بودن برای تحریک ترشح پانکراس و کیسه صفرا مهم است، به هضم کمک می‌کند. پپتیدها، اسیدهای آمینه و اسیدهای چرب آزادشده در معده به آزادسازی هماهنگ شیر پانکراس و صفرا به داخل مجرای روده کوچک و به موجب آن هضم کارآمد غذا کمک می‌کنند.

۲-۲۵ • نکات عمومی

محل‌های مختلف هضم

مراحل ابتدایی تجزیه مواد غذایی توسط آنزیم‌های محلول کاتالیز شده و در داخل مجرای معده و روده کوچک به انجام می‌رسند. آنزیم‌های گوارشی توسط غدد بزاقی، معده و پانکراس ترشح می‌شوند؛ پانکراس بیشترین و ضروری‌ترین همکاری را دارد. میزان ترشح آنزیم‌ها در یک فرد بالغ سالم به حداقل 30°C گرم پروتئین در روز می‌رسد. آنزیم‌های پانکراس به همراه صفرا به داخل مجرای دومین قسمت (نزولی) دوازدهه تخلیه می‌شوند، لذا قسمت

جدول ۳-۲۵ • آنزیم‌های گوارشی موجود در سطح روده کوچک

آنزیم (نام متداول)	سوبسترا
مالتاز	مالتوز
سوکراز / ایزومالتاز	ساکاروز (دکسترین محدود α)
گلوکوآمیلاز	آمیلاز
ترهالاز	ترهالوز
β -گلوکوزیداز	گلوکوزیل سرامید
لاکتاز	لاکتوز
آندوپیتیداز	پروتئین (تجزیه در محل اسیدهای آمینه آبگریز داخلی)
آمینوپیتیداز A	اولیگوپپتید با انتهای آمینوی اسیدی
آمینوپیتیداز N	اولیگوپپتید با انتهای آمینوی خنثی
دی‌پپتیدیل آمینوپیتیداز IV	اولیگوپپتید با X-Ala یا X-pro در انتهای آمینو
لوسین آمینوپیتیداز	پپتیدهایی با اسید آمینه خنثی در انتهای آمینو
γ -گلوتامیل ترانسفراز	گلوتامین + اسید آمینه
آنتروپیتیداز (آنتروکیناز)	تریپسینوژن
فسفاتاز قلیایی	فسفات‌های آلی

اعظم هضم داخل مجرای بعد از این محل انجام می‌شود. در حالی که هضم لیپیدها کاملاً وابسته به لیپازهای محلول است، قسمت مهمی از کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها حتی بعد از هضم مجرای وسیع به صورت دایمر یا اولیگومر باقی می‌ماند و ادامه تجزیه آنها وابسته به آنزیم‌های گوارشی موجود در سلول‌های اپی‌تلیال روده می‌باشد.

وسعت غشاء پلاسمایی سلول‌های روده‌ای به واسطه مجموعه منظمی از پرزهای ریز که همانند برس می‌مانند، افزایش یافته است و به همین دلیل حاشیه برسی نامیده می‌شود. سطح خارجی این غشاء حاشیه برسی توسط دی- و اولیگوساکاریدازها، آمینو- و دی‌پپتیدازها، و استرازها پوشانده شده‌اند (جدول ۳-۲۵). بسیاری از این آنزیم‌ها تا 10^5 A به داخل مجرا امتداد یافته و از طریق یک پلی‌پپتید لنگرانداز به غشاء پلاسمایی اتصال دارند. با این آرایش، سطح مؤثری برای گوارش به وجود می‌آید که ملکول‌های کوچکی را تولید می‌کند که قابل جذب توسط سلول‌های روده‌ای هستند. برای جذب لازم است کربوهیدرات‌ها به منوساکاریدها تجزیه شوند، در حالی که طی فرایند هضم در مجرا و در سطح سلول، تولید اسیدهای آمینه و همچنین دی- و تری‌پپتیدها می‌شود که می‌توانند توسط سلول‌های روده جذب شوند. این پپتیدها در داخل سلول توسط پپتیدازهای سیتوپلاسمی به اسیدهای آمینه تجزیه و بدین ترتیب هضم پروتئین‌ها کامل می‌شود.

سؤالی که مطرح می‌باشد این است که چگونه آنزیم‌های سطحی که خود پروتئینی هستند، توسط پروتئازهای محلول هضم نمی‌شوند. به نظر می‌رسد گلیکوزیلاسیون شدید

آنها تا حدودی اثر حفاظتی دارد، زیرا مانع دسترسی پروتئازها به پیوندهای پپتیدی مورد نظر می‌شوند.

آنزیم‌های گوارشی به صورت پروآنزیم ترشح می‌شوند

آنزیم‌های گوارشی محلول توسط سلول‌های تخصص یافته غدد بزاقی و پانکراس (سلول‌های آسینار) و مخاط معده (سلول‌های اصلی) تولید و ترشح می‌شوند. این ترشح را اگزوکراین گویند، زیرا جهت آن به سمت مجرا می‌باشد (شکل ۲-۲۵). پروتئین‌هایی که قرار است به آنزیم‌های گوارشی محلول تبدیل شوند، بر روی پلی‌زوم‌های شبکه آندوپلاسمی خشن سنتز شده (ص ۳۱۷) و از طریق کمپلکس گلژی به داخل وزیکول‌های ذخیره‌ای موجود در سیتوپلاسم رآسی انتقال داده می‌شوند. وزیکول‌های ذخیره‌ای (گرانول‌های زیموژن) قطری در حدود $1\mu m$ دارند و به غشاء سلولی رآسی متصل می‌باشند. اکثر آنزیم‌های گوارشی به صورت پروآنزیم‌های (زیموژن‌های) غیرفعال ذخیره می‌شوند (شکل ۳-۲۵). وقتی تحریک مناسبی برای ترشح دریافت می‌شود، گرانول‌های زیموژن به سمت غشاء پلاسمایی مجرای رفته و با این غشاء پلاسمایی ادغام می‌گردند تا محتویات خود را به داخل مجرا آزاد کنند (اگزوسیتوز). فعال‌سازی پروآنزیم‌های گوارشی تنها بعد از آزادسازی آنها از سلول‌ها صورت می‌پذیرد.

www.Lehninger.ir

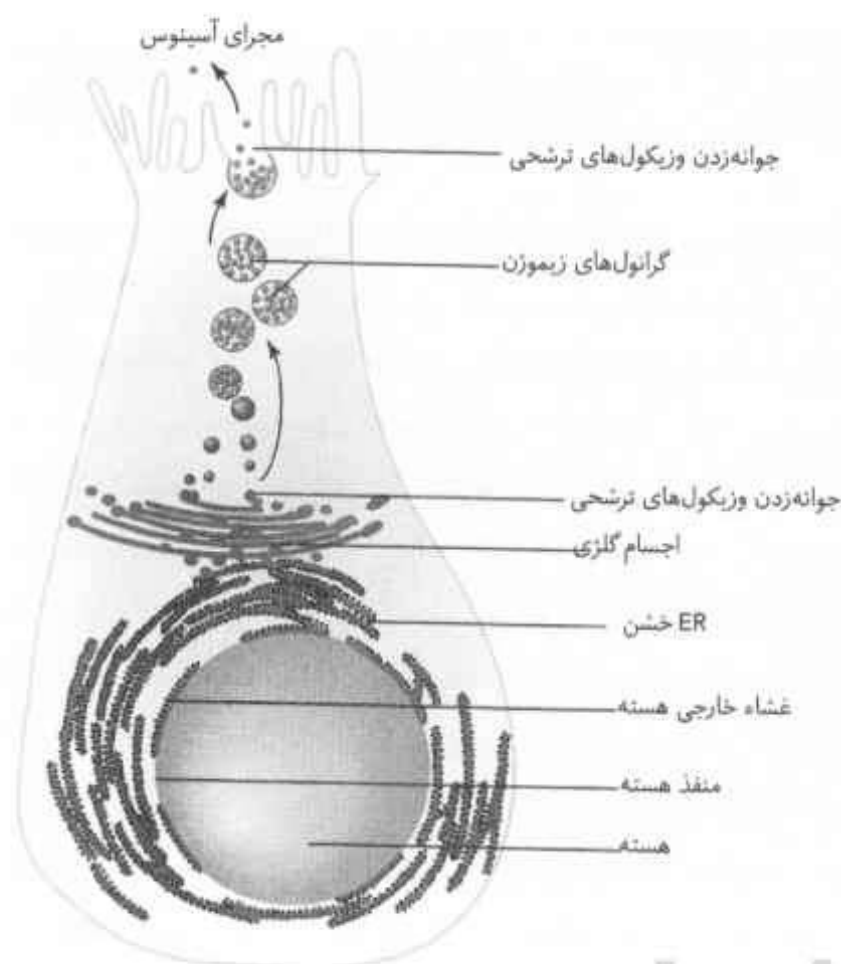
ترشح توسط چندین سکرتاگوک تنظیم می‌شود

ترشح آنزیم‌ها با ترشح الکترولیت‌ها و اسید یا باز (بیکربنات سدیم) تنظیم و هماهنگ می‌شود. انتقال الکترولیت‌ها از خون به داخل سیستم مجرای غدد، آب را به داخل این بخش کشانده و مایع حاصل منجر به محلول‌سازی آنزیم‌ها شده و آنها را با جریان خود شسته و به خارج غدد و به داخل کانال تغذیه‌ای می‌برد. تنظیم ترشح از طریق سکرتاگوک‌هایی^۱ می‌باشد که با گیرنده‌های موجود در سطح سلول‌های اگزوکراین تعامل می‌کنند (جدول ۴-۲۵).

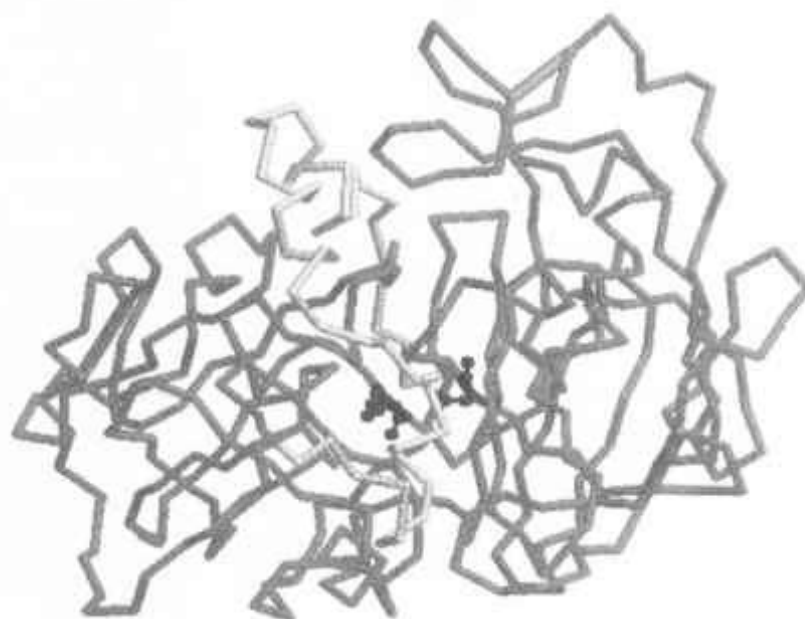
جدول ۴-۲۵ • سکرتاگوک‌های فیزیولوژیک

عضو	ترشح	سکرتاگوک
غده بزاقی	NaCl، آمیلاز	استیل کولین، کاتکول آمین‌ها؟
معده	HCl، پپسینوژن	استیل کولین، هیستامین، گاسترین
پانکراس - آسینی	NaCl، آنزیم‌های گوارشی	استیل کولین، کله سیستوکینین، سکرتین
پانکراس - مجرا	HCl، $NaHCO_3$	سکرتین
روده کوچک	NaCl	استیل کولین، سروتونین، پپتید روده‌ای مؤثر بر عروق (VIP)، گوانیلین

۱. عاملی که سبب تحریک ترشح یک محصول غذای نظیر هورمون یا شیر می‌شود. مترجم) 1. Secretagogues



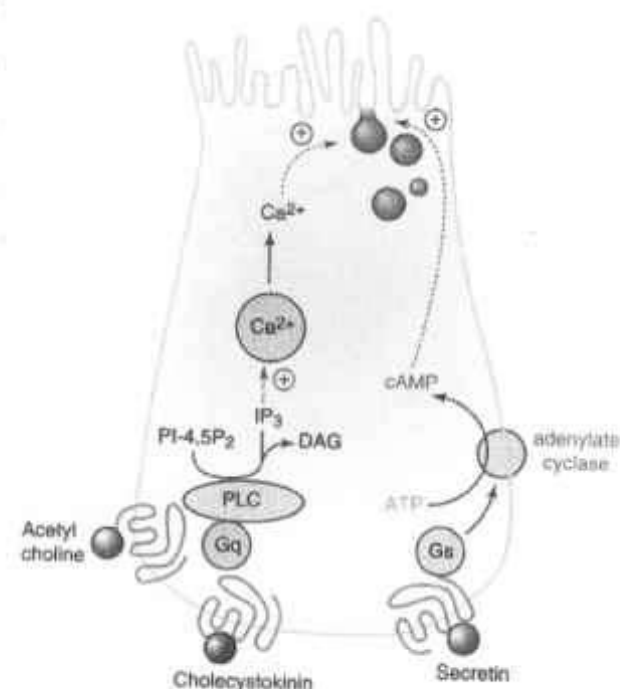
شکل ۲-۲۵ ترشح اگزوکراین آنزیم‌های گوارشی.



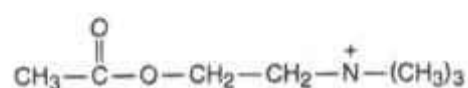
شکل ۳-۲۵ مدلی برای پپسینوژن خوک، انتهای NH_2 (خاکستری) شیار مرکزی را اشغال می‌کند. برای فعال‌سازی، انتهای NH_2 تجزیه و برداشت می‌شود. در نتیجه، ریشه‌های اسید آسپارتاتیک (قرمز) در جایگاه فعال نمایان می‌شوند.

نوروترانسمیترها، هورمون‌ها، عوامل فارماکولوژیکی و برخی سموم باکتریایی می‌توانند سکرتاگوگ باشند. تعاملات سکرتاگوگ-گیرنده اختصاصی سلول هستند و غدد مختلف معمولاً مجموعه متفاوتی از گیرنده‌ها را دارند. اتصال سکرتاگوگ‌ها به گیرنده‌ها همراه با فعال‌سازی حوادث پیام‌رسانی است که منجر به آزادسازی محتویات گرانول‌ها به داخل مجرا می‌شوند. مسیرهای پیام‌رسانی اصلی برای ترشح عبارتند از (شکل ۴-۲۵): (۱) فعال‌سازی فسفولیپاز C اختصاصی-فسفاتیدیل اینوزیول همراه با آزادسازی اینوزیتول $5,4,1$ -تریس فسفات و دی‌آسیل گلیسرول (ص ۷۲۶) که به ترتیب منجر به آزادسازی Ca^{2+} از شبکه آندوپلاسمی به داخل سیتوزول و فعال‌سازی پروتئین کیناز C می‌شوند و (۲) فعال‌سازی آدنیلات یا گوانیلات سیکلاز که به ترتیب منجر به افزایش مقادیر cAMP و cGMP می‌شوند.

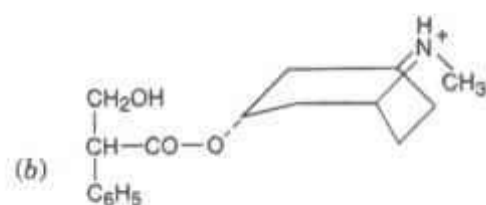
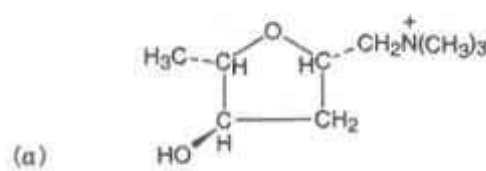
استیل کولین (شکل ۵-۲۵) نوروترانسمیتر اصلی برای تحریک ترشح آنزیم و الکترولیت‌ها در سر تا سر مجرای گوارش می‌باشد. این نوروترانسمیتر ترشحات بزاقی و معده‌ای را طی فاز ابتدایی هضم (فاز سفالیک ترشح معده) توسط سیستم عصبی اتونوم و ترشحات پانکراس و روده را در ادامه هضم توسط سیستم عصبی روده و ساطت می‌کند. گیرنده استیل کولین سلول‌های اگزوکراین از انواع موسکارینی است؛ یعنی می‌تواند توسط اسید موسکارینیک تحریک



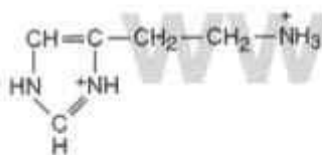
شکل ۴-۲۵ تنظیم سلولی ترشح اگزوکراین. مخفف‌ها: $\text{PI}-4,5\text{P}_2$ ، فسفاتیدیل اینوزیتول $5,4,1$ -تریس فسفات، DG، دی‌آسیل گلیسرول، IP_3 ، اینوزیتول $5,4,1$ -تریس فسفات، و PLC، فسفولیپاز C.



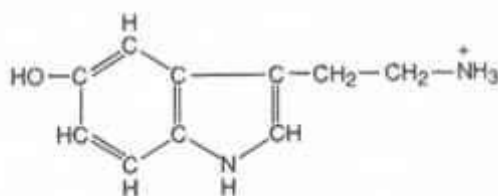
شکل ۲۵-۵ استیل کولین.



شکل ۲۵-۶ (a) L-(+)-موسکارین، (b) آتروپین.



شکل ۲۵-۷ هیستامین.



شکل ۲۵-۸ ۵-هیدروکسی تریپتامین (سروتونین).

و توسط آتروپین مهار شود (شکل ۶-۲۵). دندانپزشکان برای «خشک کردن» دهان برای کار بر روی دندان، از آتروپین استفاده می کنند.

آمین های بیورژنیک هیستامین و ۵-هیدروکسی تریپتامین (سروتونین) سکرناگوگ هایی هستند که به طریق پاراکرین عمل می کنند، یعنی بر روی سلول های مجاور تأثیر می گذارند. هیستامین توسط سلول های تنظیمی تخصص یافته ای در مخاط معده (سلول های آنترو-کرومافین-مانند^۱ یا ECL) تولید می شود. ۵-هیدروکسی تریپتامین توسط سلول های تخصص یافته زیادی تولید می شود که انتشار وسیعی در اپی تلیوم پوششی معده و روده دارند. آمین ها در وزیکول ها ذخیره شده و زمانی آزاد می شوند که محرک های مناسب دریافت می شوند. از آنجایی که سلول های تولیدکننده ۵-هیدروکسی تریپتامین بیشتر محصولات خود را به سمت خون آزاد می کنند، به آنها سلول های آندوکرین اپی تلیالی نیز گفته می شود. هیستامین (شکل ۷-۲۵) یک محرک قوی ترشح HCl است. این نوروترانسمیتر با گیرنده H₂ موجود بر روی غشاء پلاسمایی سلول های تولیدکننده HCl (پاریتال) معده تعامل می کند. در پزشکی از آنتاگونیست های گیرنده H₂ (مسدودکننده های H₂) به عنوان ضداُمید استفاده می شود. ۵-هیدروکسی تریپتامین (شکل ۸-۲۵) ترشح روده ای NaCl را تحریک می کند، ولی همچنین به عنوان یک نوروترانسمیتر عمل کرده و برای مثال سبب شروع احساس تهوع می شود.

کلاس سوم سکرناگوگ ها متشکل از پپتیدها هستند که برخی از آنها غالباً به عنوان هورمون، تعدادی به عنوان نوروترانسمیتر و برخی به هر دو شکل عمل می کنند (جدول ۵-۲۵). بسیاری از این پپتیدها با تولید یک آمید در انتهای کربوکسیل (یک نگاه دقیق تر ۱-۲۵)، در برابر هضم و تجزیه شیمیایی پایدار می شوند. هورمون های پپتیدی روده ای توسط تعداد مختلفی از سلول های آندوکرین اپی تلیال تولید می شوند که بسیاری از آنها تولید ۵-هیدروکسی تریپتامین نیز می کنند و هر دو محصول را در داخل وزیکول های داخل سلولی کوچک ذخیره می سازند. از میان هورمون های پپتیدی متعدد، گاسترین، کله سیستوکینین (پانکروزیمین)، سکرترین و گوانیلین برای ترشح آنزیم ها و مایعات گوارشی از اهمیت خاصی برخوردار هستند. گاسترین به طور طبیعی به دو شکل وجود دارد: گاسترین «بزرگ» پپتیدی با ۳۴ اسید آمینه (G-34) است که به گاسترین «کوچک» متشکل از ۱۷ ریشه انتهای کربوکسیل (G-17) تجزیه می گردد. قسمت وظیفه دار گاسترین اساساً در پتاپپتید انتهای کربوکسیل قرار دارد و از تجویز داخل وریدی پتتاگاسترین سنتتیک می توان جهت ارزیابی پتانسیل ترشح معده ای HCl و پسین در بیمار استفاده نمود. گاسترین و کله سیستوکینین یک تیروزین سولفات دارند که به میزان قابل توجهی قدرت هر کدام از این هورمون ها را افزایش می دهد.

کله سیستوکینین و پانکروزیمین اشاره به یک پپتید دارند، ولی استفاده از واژه کله-سیستوکینین ترجیح داده می شود. این پپتید انقباض کیسه صفرا (علت استفاده از نام کله-

1. Enterochromaffin-like

جدول ۵-۲۵ • نوروپپتیدها و هورمون‌های روده‌ای ترشحی

Vasoactive intestinal peptide (VIP)

His-Ala-Asp-Gly-Val-Phe-Thr-Ser-Asp-Phe-Ser-Lys-Leu-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Lys
 |
 'NH₂-Met-Leu-Ser-Glu-Leu-Tyr-Lys

Secretin

His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Arg-Leu-Arg-Glu-Gly-Ala-Arg-Leu-Gln
 |
 'NH₂-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Leu-Arg

Guanylin

Pro-Gly-Thr-Cys-Glu-Ile-Cys-Ala-Tyr-Ala-Ala-Cys-Thr-Gly-Cys

Gastrin G-34-II^a

^bGlp-Leu-Gly-Pro-Gln-Gly-Pro-Pro-His-Leu-Val-Ala-Asp-Pro-Ser-Lys-Lys-Gln
 |
 'NH₂-Phe-Asp-Met-Trp-Gly-Tyr(SO₃H)-Ala-(Glu)₅-Leu-Trp-Pro-Gly

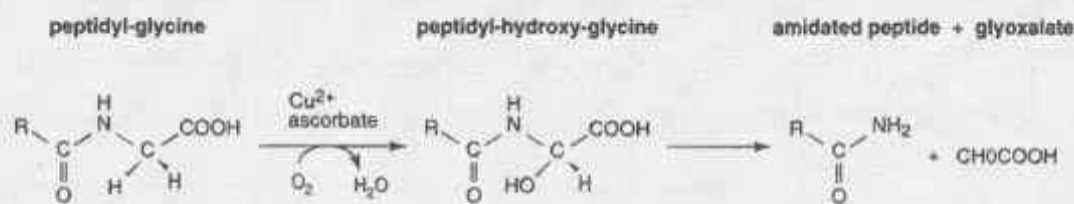
Cholecystokinin

Lys-Ala-Pro-Ser-Gly-Arg-Met-Ser-Ile-Val-Lys-Asn-Leu-Gln-Asn-Leu-Asp-Pro
 |
 'NH₂-Phe-Asp-Met-Trp-Gly-Met-Tyr(SO₃H)-Asp-Arg-Asp-Ser-Ile-Arg-His-Ser

^a گاسترین I سولفات نمی‌باشد.^b Glp اشاره به اسید پیرولیدینو کربوکسیلیک حاصل از تولید آمید داخلی در Glu دارد.^c NH₂ اشاره به آمید اسید آمینه انتهایی کربوکسی دارد.

ترشحی هدایت می‌شود که در آنجا بر روی پروهورمون‌های با گلیسین انتهایی (پپتیدیل - گلیسین) عمل می‌کند که به طریق تجزیه پروتئولیتیک از پیش - سازهای بزرگ‌تر تولید شده‌اند. این آنزیم گلیسین انتهایی کربوکسی را به گلی اکسیلات تبدیل می‌کند، در حالی که گروه آمینوی گلیسین را به صورت یک آمید در پپتید هورمونی باقی می‌گذارد (شکل را ببینید).

اکثر هورمون‌های پپتیدی و نوروپپتیدها، شامل بیشتر انواع گوارشی (جدول ۵-۲۵) با α-آمیداسیون انتهایی کربوکسیل پایدار می‌شوند. این گروه آمیدی معمولاً برای فعالیت کامل بیولوژیکی مورد نیاز است. آمیداسیون توسط یک آنزیم واحد انجام می‌شود که دو فعالیت متفاوت، به نام‌های منواکسیژناز α-آمیدکننده پپتیدیل - گلیسین و لیاز α-آمیدکننده پپتیدیل - α-هیدروکسی گلیسین، دارد. در داخل سلول، این آنزیم به داخل گرانول‌های



سیستوکینین) و ترشح آنزیم‌های پانکراس (علت استفاده از نام پانکروزیمین) را تحریک می‌کند. در پاسخ به خوردن غذا و تماس با فاکتورهای آزادکننده کله‌سیستوکینین که توسط پانکراس و سلول‌های روده به داخل مجرا ترشح شده‌اند، کله‌سیستوکینین توسط سلول‌های آندوکرین اپی‌تلیالی پوشش روده کوچک، به خصوص در دوازدهه، آزاد می‌شود. فاکتورهای آزادکننده خود پروتئین هستند و بنابراین سوبستراهایی برای پروتئازهای پانکراس می‌باشند (ص ۱۳۸۶). وضعیت تخریبی این پروتئین‌ها به عنوان یک مکانیسم پس‌نوردی برای تحویل میزان کافی آنزیم‌های پانکراس به روده عمل می‌کند، زیرا کاهش هضم این فاکتورهای آزادکننده سبب تحریک ترشح کله‌سیستوکینین و بنابراین آنزیم‌های پانکراس می‌شود. معتقدند کله‌سیستوکینین و گاسترین ارتباط تکاملی با یکدیگر دارند، زیرا در انتهای کربوکسیل خود یک توالی اسید آمینه‌ای یکسان دارند.

سکرتین پلی‌پپتیدی با ۲۷ اسید آمینه است که از یک نوع دیگر سلول‌های آندوکرین موجود در روده کوچک آزاد می‌شود. آزادسازی این پلی‌پپتید به خصوص توسط pH مجرای کمتر از ۵ تحریک می‌شود. فعالیت بیولوژیکی اصلی سکرتین در تحریک ترشح شیره پانکراس غنی از NaHCO_3 می‌باشد. این ترشح برای خنثی‌سازی HCl معده در دوازدهه ضروری است. سکرتین همچنین سبب تسریع در آزادسازی آنزیم‌های پانکراس شده و به صورت سینرژستیک با کله‌سیستوکینین عمل می‌کند.

گوانیلین پپتیدی است که توسط سلول‌های پیاله‌ای^۱ (تولیدکننده موسلین) تولید شده و بیشتر به داخل مجرا آزاد می‌گردد. این پپتید با اتصال به یک گیرنده/گوانیلات سیکلاز حاشیه برسی سبب افزایش مقادیر سیتوزولی cGMP و در نتیجه ترشح NaCl می‌شود. گوانیلین به این دلیل کشف شد که همان گیرنده/گوانیلات سیکلازی را فعال می‌کند که آنروتوکسین مقاوم به حرارت *E. coli* فعال می‌سازد؛ این آنروتوکسین یکی از عوامل مسئول اسهال مسافران است.

در میان نوروپپتیدها، پپتید روده‌ای مؤثر بر عروق^۲ (VIP) یک سکرتاگوگ قوی با اهمیت فیزیولوژیکی برای ترشح NaCl و مایع به داخل روده و پانکراس است. سلول‌های روده گیرنده‌هایی برای VIP دارند و آزادسازی این نوروپپتید توسط اعصاب روده‌ای، ترشح روده‌ای الکترولیت‌ها و مایعات را تنظیم می‌کند.

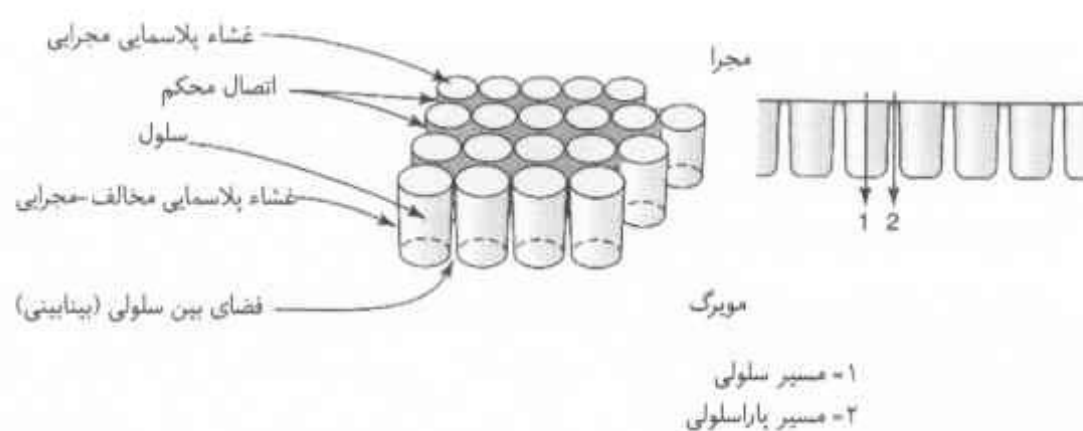
۳-۲۵ • انتقال اپی‌تلیالی

انتقال مواد حل‌شده ممکن است ترانس سلولار یا پاراسلولار باشد خصوصیات سدی اپی‌تلیال‌ها توسط غشاءهای پلاسمایی سلول‌های اپی‌تلیال و کمپلکس‌های اتصال محکم بین سلولی تعیین می‌شود (شکل ۹-۲۵)، اتصالات محکم^۳ همانند کمربندی در اطراف محیط هر سلول اپی‌تلیال امتداد داشته و سلول‌های مجاور را به یکدیگر متصل

1. Goblet

2. Vasoactive intestinal peptide

3. Tight junctions



شکل ۹-۲۵ مسیرهای انتقال در عرض اپلی تلیال.

می‌کنند. این اتصالات قسمتی از سد بین دو فضای خارج سلولی موجود در هر دو سمت اپی تلیوم، یعنی مجرای گوارشی و فضای بین سلولی (بینابینی) ^۱ در سمت خونی یا سروز ^۲، را تشکیل می‌دهند. اتصالات محکم مرز بین نواحی مجرای ^۳ و مخالف مجرای ^۴ غشاء پلاسمایی سلول‌های اپی تلیال را مشخص می‌کنند.

دو مسیر موازی را می‌توان برای انتقال مواد حل شده در عرض لایه‌های سلول اپی تلیال تمایز داد، یکی از میان سلول (ترانس سلولار) و دیگری از طریق اتصالات محکم بین سلول‌ها (پاراسلولار) (شکل ۹-۲۵). جریان مواد غذایی و الکترولیت‌ها از هر کدام از این مسیرها می‌تواند از طریق تغییر در نیروهای پیشبرنده، بر روی دیگری تأثیر بگذارد. مسیر ترانس سلولار به نوبه خود شامل دو سد متوالی می‌باشد که توسط غشاءهای مجرای و مخالف مجرای به وجود می‌آیند.

نواحی متفاوت مجرای گوارش از نظر خصوصیات نفوذپذیری اتصالات محکم با یکدیگر اختلاف دارند. در نواحی با شیب‌های غلظتی تند مواد حل شده در عرض اپی تلیوم، نظیر معده و کولون دیستال، اتصالات محکم نسبت به Na^+ و یون‌های دیگر، نفوذپذیری پایینی (و یا مقاومت بالایی) دارند، در حالی که نفوذپذیری آنها در نواحی مربوط به جذب مواد غذایی یا ترشح NaCl بالا می‌باشد، زیرا هر دو نیاز به جریان پاراسلولار مواد دارند.

یکی از فعالیت‌های اصلی سلول‌های اپی تلیال جذب مواد غذایی، الکترولیت‌ها، و ویتامین‌ها است. اساس سلولی این حرکت عمودی مواد حل شده در مجموعه متفاوت انتقال‌دهنده‌های موجود در غشاءهای مجرای و مخالف مجرای قرار دارد. سلول‌های اپی تلیال روده کوچک مثالی از تمایز و تخصص یافتن دو نوع غشاء سلولی برحسب ظاهر مورفولوژیکی، ترکیب شیمیایی و مجموعه آنزیم‌ها و انتقال‌دهنده‌ها می‌باشد. (جدول ۶-۲۵). غشاء مجرای در تماس با مواد غذایی موجود در کیم ^۵ (توده نیمه مایع مواد غذایی که به طور نسبی هضم شده‌اند) است و برای هضم نهایی مواد غذایی به واسطه آنزیم‌های هیدرولیتیک موجود در سطح خارجی و برای جذب مواد غذایی از طریق انتقال‌دهنده‌ها یا کانال‌هایی برای منوساکاریدها، آمینواسیدها، پپتیدها، اسیدهای چرب، کلسترول و الکترولیت‌ها تخصص

1. Intercellular (interstitial) space

2. Blood or serosal side

3. Luminal

4. Contraluminal

5. Chyme

جدول ۶-۲۵ • تفاوت‌های متمایزکننده غشاء‌های مجرای و مقابل - مجرای آنتروسیت‌ها

معیار	مجرای	مخالف - مجرای
ظاهر مورفولوژیکی	پرزه‌های ریزی که به صورت حاشیه بررسی آرایش یافته‌اند.	تعداد کمی پرز ریز
آنزیم‌ها	دی - و اولیگوساکاریدها آمینوپپتیداز دی‌پپتیدازها γ-گلوتامیل ترانسفراز فسفاتازهای قلیایی گوانیلات سیکلاز C	ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+
انتقال دهنده‌ها/کانال‌ها	هم انتقال دهنده Na^+ - اسید آمینه خشی (SLC5A1, SGLT1) انتقال دهنده تسهیلی فروکتوز (GLUT5, SLC2A5) هم انتقال دهنده Na^+ - اسید آمینه خشی (SLC6A19) هم انتقال دهنده رآسی Na^+ - اسید صفراوی (ASBT, SLC10A2)	انتقال دهنده تسهیلی گلوکز (GLUT2, SLC2A2) انتقال دهنده تسهیلی اسید آمینه خشی (SLC3A2/SLC7A8) هم انتقال دهنده سدیم - پتاسیم - ۲-کلر (NKCC1, SLC12A2)

اسامی داخل پرانتزها مخفف‌های ابتدایی هستند و با طبقه‌بندی جدید براساس اسامی SLC (حامل ماده حل شده) یا ABC (کاست اتصالی ATP) ارتباط دارند. به <http://nutrigene.4t.com/humanabc.htm> و <http://www.bioparadigms.org/slc/menu.asp> مراجعه کنید.

www.Lehninger.ir

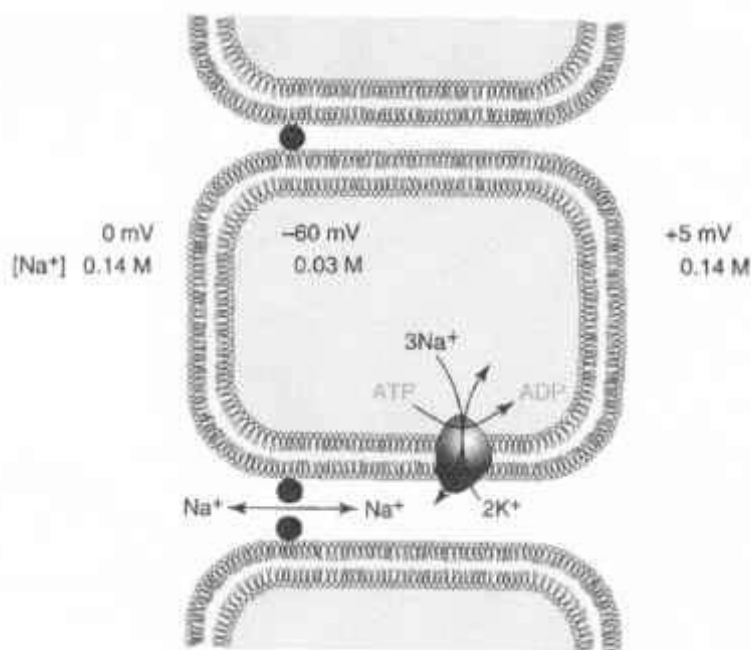
یافته‌اند. برعکس، غشاء پلاسمایی مخالف مجرای در تماس با مایع بین سلولی و از آن طریق به‌طور غیرمستقیم در تماس با مویرگ‌ها و عروق لنفی است. خصوصیات این غشاء مشابه غشاء پلاسمایی اکثر سلول‌ها بوده و حاوی گیرنده‌هایی برای تنظیم هورمونی و عصبی فعالیت‌های سلولی، یک ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ برای برداشت Na^+ از سلول، و انتقال دهنده‌هایی برای ورود مواد غذایی مورد نیاز برای حفظ و نگهداری سلول می‌باشد. این غشاء همچنین حاوی انتقال دهنده‌هایی برای خروج مواد غذایی جذب شده است تا مواد غذایی هضم‌شده در اختیار تمامی سلول‌های دیگر بدن قرار گیرند. بسیاری از انتقال - دهنده‌های غذایی موجود در غشاء مخالف مجرای دو طرفه عمل کرده و سبب آزادسازی مواد غذایی به داخل خون یا لنف بعد از صرف غذا می‌شوند و یا آنکه در بین وعده‌های غذایی، مواد غذایی مورد نیاز سلول‌های روده را فراهم می‌کنند.

جذب NaCl وابسته به ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ ، انتقال دهنده‌های غشایی و کانال‌ها می‌باشد

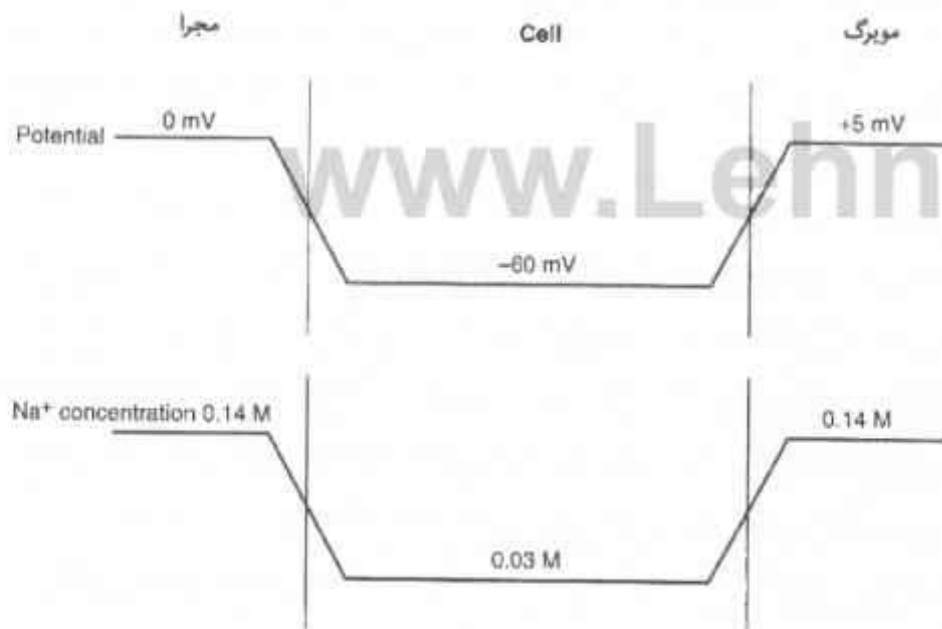
انتقال Na^+ نقش حیاتی نه تنها برای جذب یا ترشح اپی تلیالی NaCl ، بلکه همچنین برای تأمین انرژی برداشت مواد غذایی دارد. ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ (ص ۶۶۶) مکانیسم اصلی برای تبدیل انرژی شیمیایی به شکل ATP به انرژی اسموتیک یک غلظت (شیمیایی) یا یک شیب غلظتی و یونی الکتریکی مرکب (الکتروشیمیایی) در عرض غشاء

مجرا

مویرگ

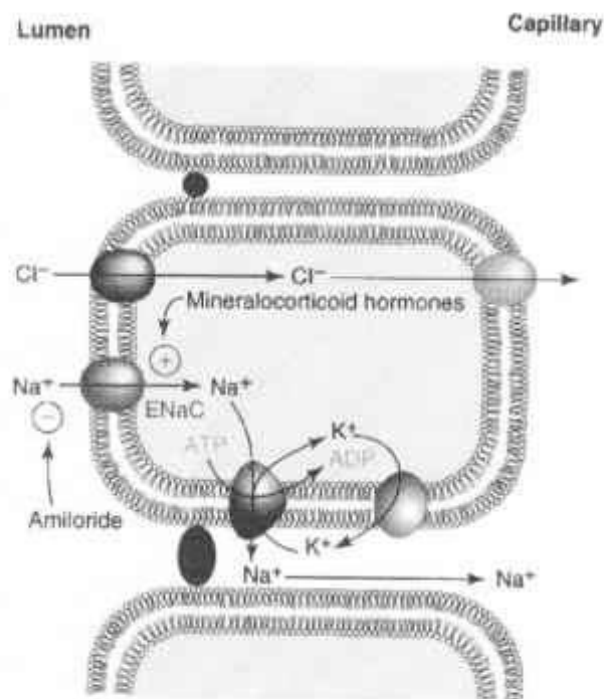


پروفایل طبیعی برای صفحه ششایی

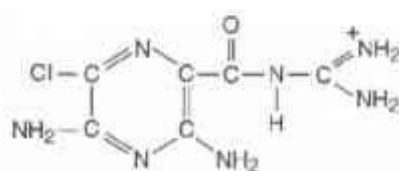


شکل ۱۰-۲۵ غلظت‌های مربوط به Na^+ و پتانسیل الکتریکی موجود در آنتروسیت‌ها.

پلاسمایی است. در سلول‌های اپی‌تلیال گوارشی، این آنزیم منحصرأ در غشاء مخالف مجرای قرار دارد (شکل ۱۰-۲۵). این ATPase مقادیر بالای K^+ و پایین Na^+ را در سیتوزول حفظ کرده و همراه با یک کانال K^+ موجود در همان غشاء، مسئول ایجاد یک پتانسیل الکتریکی حدود -60 mV سیتوزول نسبت به محلول خارج سلولی است. حرکت‌های ترانس سلولی NaCl حاصل ترکیبی از فعالیت‌های مربوط به ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ و انتقال‌دهنده‌های غیرفعال دیگر موجود در غشاء پلاسمایی است که امکان ورود Na^+ یا Cl^- به داخل سلول را فراهم می‌سازند. جذب NaCl حاصل ورود Na^+ از

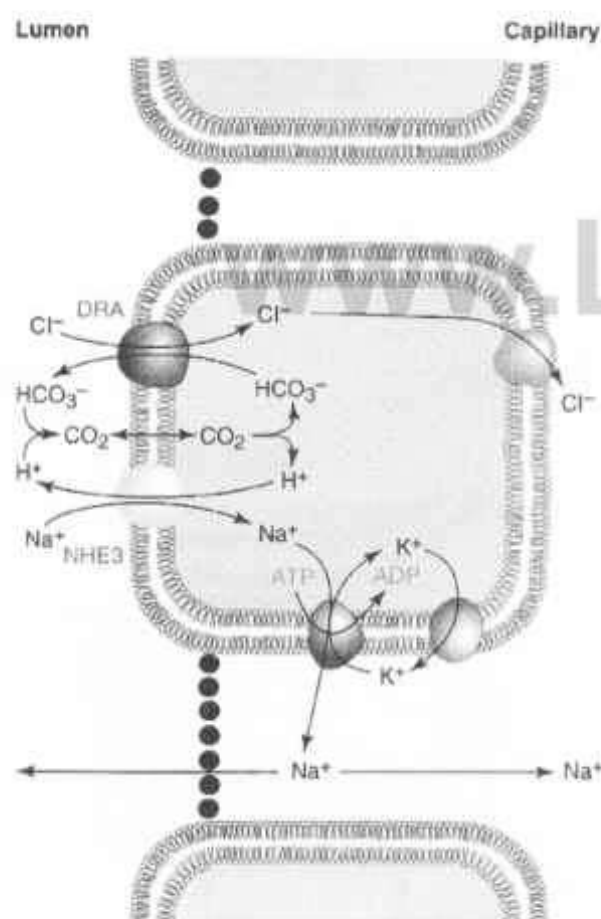


شکل ۱۱-۲۵ مدلی برای جذب الکتروژنیک NaCl در قسمت پایینی روده بزرگ. جذب Na^+ از طریق کانال سدیمی اپی‌تلیالی مجرای (ENaC) و ATPase تعویض‌کننده Na^+ ، K^+ انجام می‌شود. ماهیت کانال‌های Cl^- ناشناخته است.



شکل ۱۲-۲۵ آمیلورید.

معجرا و خروج آن توسط ATPase تعویض کننده Na^+/K^+ در عرض غشاء مخالف مجرای می باشد. سلول های اپی تلیال قسمت پایینی روده بزرگ یک کانال Na^+ مجرای (کانال اپی تلیالی Na^+ ، ENaC، یا SCNN1. توجه: مخفف های مورد استفاده برای تعیین هویت کانال ها و انتقال دهنده ها در حال تغییر می باشد. لذا در صورت نیاز، هر دو مخفف قدیمی و جدید آورده می شوند) دارند. این کانال اجازه ورود جفت نشده Na^+ در جهت جهت شیب الکتروشیمیایی خود را می دهد (شکل ۱۱-۲۵). این جریان Na^+ الکتروژنیک است، یعنی همراه با یک جریان الکتریکی است که به نوبه خود پتانسیل الکتریکی را تغییر می دهد. این جریان را می توان با استفاده از داروهای دیورتیک آمیلورید در غلظت های میکرومولار مهار کرد (شکل ۱۲-۲۵). این سیستم انتقالی و بنابراین جذب NaCl توسط هورمون های مینرالوکورتیکوئید کورتکس آدرنال تنظیم می شود.



سلول های اپی تلیال روده کوچک در غشاء حاشیه برسی خود یک انتقال دهنده دارند که تعویض Na^+/H^+ را کاتالیز می کند که از نظر الکتریکی خنثی است؛ انتقال دهنده Na^+/H^+ (NHE3 یا SLC9A3) ایزوفرم غالب موجود در روده است (شکل ۱۳-۲۵). این انتقال دهنده تحت تأثیر غلظت های پایین آمیلورید قرار نگرفته و تحت تنظیم مینرالو-کورتیکوئیدها قرار ندارد. همان طور که در شکل ۱۳-۲۵ نشان داده شده است، تعویض Na^+/H^+ یک شیب H^+ به وجود می آورد که به طور ثانویه سبب جذب Cl^- از طریق یک انتقال دهنده $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ اختصاصی در غشاء پلاسمایی مجرای می شود. انتقال دهنده $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ توسط ژن «تنظیم-کاهش شده در آدنوم» (DRA) (SLC26A3) کد می شود (ارتباط بالینی ۱-۲۵).

نیاز به دو نوع مکانیسم جذب NaCl ناشی از عملکردهای فیزیولوژیکی متفاوت قسمت های بالایی و پایینی روده می باشد که نیاز به تنظیم متفاوتی دارند. قسمت بالایی روده حجم زیادی از NaCl را جذب می کند که از مواد غذایی و ترشحات غدد اگزوکرین می باشد، در حالی که قسمت پایینی روده باقیمانده NaCl را براساس تعادل کلی NaCl بدن برداشت می کند.

ترشح NaCl وابسته به ATPase تعویض کننده Na^+/K^+ ، انتقال دهنده های غشایی و کانال ها می باشد

شکل ۱۳-۲۵ مدلی برای جذب NaCl در روده باریک که از نظر الکتریکی خنثی است. جذب Na^+ از طریق تعویض کننده سدیم-پروتون ۳ (NHE3) و ATPase تعویض کننده Na^+ ، K^+ انجام می شود. جذب Cl^- از طریق پروتئین «تنظیم شده کاهش در آدنوم» (DRA) انجام می شود. ماهیت کانال Cl^- مخالف-مجرای ناشناخته است.

غدد و کریپت های روده ای روزانه میزان زیادی الکترولیت و مایعات را به داخل مجرای گوارش ترشح می کنند (معادل حداقل یک سوم مایع خارج سلولی انسان). این یک فرایند مصرف کننده انرژی با انتقال فعال الکترولیت ها و جریان غیرفعال آب می باشد. حرکت آب به واسطه نیروهای اسموتیکی است که توسط الکترولیت ها به وجود می آید. به عبارت دیگر، هر نوع مایع اولیه ترشح شده ای، اسمولاریتی بیش از پلاسما و سیتوزول دارد و

1. Epithelial Na Channel

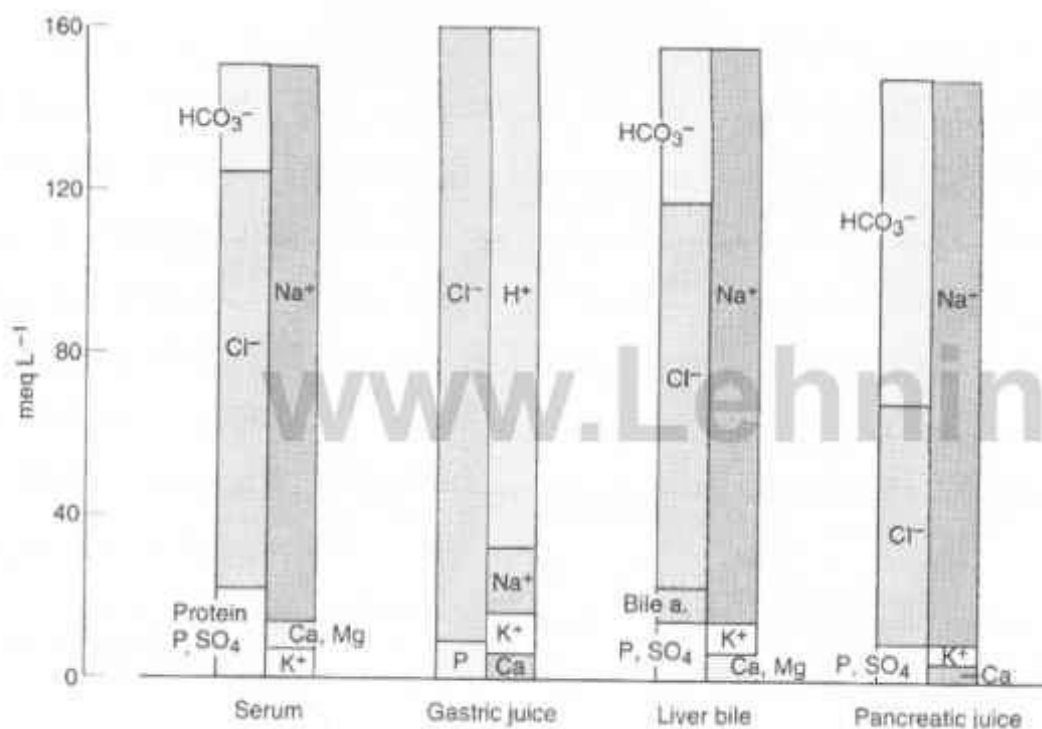
2. Na^+/H^+ transporter - 3

3. Down-regulated in adenoma

کلریدوره خانوادگی سبب آلكالوز متابولیک می‌شود

جهش‌های حذف-عملکرد در ژن DRA (تنظیم شده-کاهش شده در آدنوم) انسانی (SLC26A3، OMIM ۱۲۶۶۵۰) منجر به کلریدوره خانوادگی می‌شود. بیماران مبتلا به این بیماری اسهال متوسط دارند، مدفوع اسیدی تولید می‌کنند و از آلكالوز متابولیک (پلاسمای قلیایی در غلظت دی‌اکسید کربن طبیعی) رنج می‌برند. محصول ژن طبیعی DRA یک تعویض‌کننده $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ غیروابسته به Na^+ در سلول‌های اپی‌تلیال قسمت پایینی

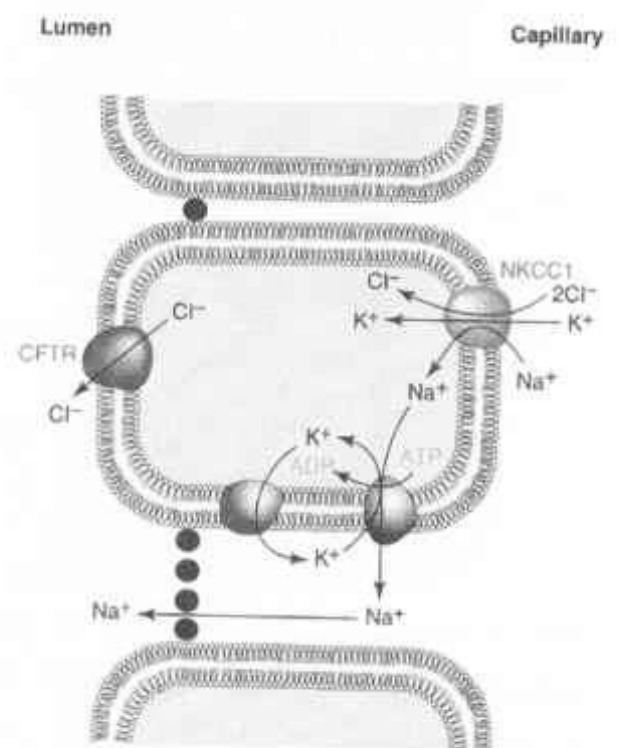
اینتوم و کولون می‌باشد. ترشح بیکربنات برای خشی‌سازی پروتون‌های ترش‌خی در تبادل یا Na^+ از طریق تعویض‌کننده سدیم/پروتون NHE3 (SLC9A3) مهم است. دفع مزمن HCl در مدفوع منجر به آلكالوز متابولیک مایعات بدن می‌شود. به علاوه، الکترولیت‌های اضافی موجود در مدفوع مسئول میزان مایع موجود در آن، یعنی اسهال، به واسطه اثرات اسموتیک می‌باشد.



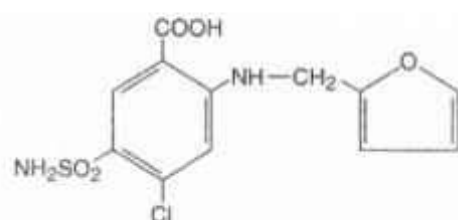
شکل ۱۴-۲۵ ترکیب یونی ترشحات گوارشی. برای مقایسه، ترکیب یونی سرم آورده شده است. به غلظت بالای H^+ در شیره معده ($\text{pH}=1$) و غلظت بالای HCO_3^- در شیره پانکراس توجه کنید. P، فسفات معدنی؛ SO_4 ، سولفات معدنی و آلی؛ Ca، کلسیم؛ Mg، منیزیم؛ و bile a. اسیدهای صفراوی.

هیپرتونیک نامیده می‌شود. هرچند، اکثر اپی‌تلیال‌های گوارشی به دلیل وجود کانال‌های آبی یا آکوابورین‌ها (ص ۶۴۹) در غشاء پلاسمایی، نفوذپذیری بالایی نسبت به آب دارند و به همین دلیل تعادل اسموتیک سریعاً برقرار می‌شود. لذا ترشحاتی که از آسینی‌های غددی کریپت‌های روده منشاء می‌گیرند، ضرورتاً ایزوتونیک (با همان اسمولاریتی پلاسما) می‌باشند. ترکیب‌های یونی ترشحات گوارشی در شکل ۱۴-۲۵ نمایش داده شده‌اند.

یون‌های اصلی که ترشح می‌شوند شامل Na^+ و Cl^- هستند و ترشح خالص NaCl یک فرایند انرژی‌گیر است که وابسته به ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ موجود در غشاء پلاسمایی مخالف مجرای می‌باشد (شکل ۱۵-۲۵). لذا، این مکانیسم ترش‌خی



شکل ۱۵-۲۵ مدلی برای ترشح NaCl. Cl^- از طریق هم‌انتقال‌دهنده سدیم-پتاسیم-دو-کلر (NKCC1) در سیتوزول تغلیظ شده و از طریق پروتئین تنظیم‌کننده عرض غشایی فیروز کستیک (CFTR) به داخل مجرا آزاد می‌شود.



شکل ۱۶-۲۵ فورسماید.

دیدگاهی برای جفت شدن انرژی فراهم می‌کند. شواهد تجربی برای نقش ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ در هم ترشح و هم جذب NaCl با این یافته فراهم می‌شود که مهارکننده‌های اختصاصی این آنزیم، تحت عنوان گلیکوزیدهای قلبی، هم ترشح و هم جذب نمک را متوقف می‌سازند. وقتی ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ واقعاً یون Na^+ را از سلول به خارج و به طرف مویرگی می‌فرستد، چطور این ATPase می‌تواند نیروی حرکت Na^+ از سمت مویرگی به داخل مجرا را تأمین کند؟ این تناقض با جفت شدن الکتریکی ترشح Cl^- در عرض غشاء پلاسمایی مجرای و حرکت‌های Na^+ از طریق مسیر پاراسلولی حل می‌شود که در شکل ۱۵-۲۵ نشان داده شده است. ترشح Cl^- وابسته به جفت شدن برداشت دو یون Cl^- با Na^+ و K^+ در عرض غشاء مخالف مجرای، خارج‌سازی Na^+ و K^+ در عرض غشاء مخالف مجرای و خروج مجرای Cl^- از طریق کانال‌ها می‌باشد. این برداشت توسط هم انتقال‌دهنده $\text{Na}^+/\text{K}/2\text{Cl}^-$ (NKCC1 یا SLC12A2) وساطت می‌شود که از نظر فارماکولوژیکی با مهار توسط دیورتیک فوروسماید مشخص می‌شود (شکل ۱۶-۲۵)، و انرژی شیب Na^+ را برای تجمع Cl^- در داخل سیتوزول در بالای تعادل الکتروشیمیایی مصرف می‌کند. از آنجایی که ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ شیب Na^+ را در عرض غشاء پلاسمایی ایجاد و حفظ می‌کند، به‌طور غیرمستقیم نیروی برداشت Cl^- از مویرگ‌ها به داخل سلول‌ها و حرکت آن به داخل مجرا را نیز فراهم می‌سازد. خروج Cl^- از طریق کانال‌های مجرای همراه با از دست رفتن یک بار منفی است؛ این به نوبه خود یک پتانسیل الکتریکی را به وجود می‌آورد که Na^+ را از طریق مسیر پاراسلولی به داخل مجرا می‌کشد. کانال Cl^- مجرای غالب در مجاری پانکراس و روده، پروتئین تنظیم ترانس ممبران فیروز کیستیک^۱ (CFTR) می‌باشد و اختلال در عملکرد این کانال منجر به کاهش میزان ترشحات در بیماری فیروز کیستیک انسان می‌شود (ارتباطات بالینی ۲-۲۵ و ۳-۲۵). سلول‌های آسینار پانکراس یک مایع غنی از Na^+ و Cl^- را ترشح می‌کنند که وسیله‌ای برای انتقال آنزیم‌های گوارشی از آسینی‌ها به مجرای دوازدهه فراهم می‌سازد. این مایع در داخل مجاری با ترشح NaHCO_3 تغییر داده می‌شود (شکل ۱۷-۲۵). غلظت بیکربنات می‌تواند در انسان تا ۱۲۰ mM برسد.

شیب‌های غلظتی یونی و پتانسیل‌های الکتریکی، انرژی انتقال مواد غذایی و تأمین می‌کنند

بسیاری از مواد حل شده در برابر یک شیب غلظتی در عرض اپی تلیوم روده جذب می‌شوند. برای مورد نیاز این انتقال فعال مستقیماً توسط یک شیب غلظتی Na^+ یا H^+ و یا پتانسیل الکتریکی موجود در عرض غشاء مجرای، و تنها به‌طور غیرمستقیم با هیدرولیز ATP

ارتباط بالینی ۲-۲۵

فیبروز کیستیک پانکراس

پروتئین تنظیمی ترانس ممبران فیبروز کیستیک (CFTR) (OMIM ۶۰۲۴۲۱) یک عضو خانواده انتقال دهنده ABC (زیر خانواده ABCC7) و کانال Cl^- غالب در غشاء پلاسمایی مجرای سلول‌های اپی تلیال موجود در بافت‌هایی است که در فیبروز کیستیک تحت تأثیر قرار می‌گیرند (مجاری هوایی، مجرای پانکراس، روده، مجرای آوران، مجاری غدد عرق) (ارتباط بالینی ۵-۱۲ را ببینید). به‌طور طبیعی این کانال بسته است، و زمانی باز می‌شود که توسط پروتئین کیناز A فسفریله شده و ATP وجود دارد. جریان Cl^- از میان CFTR وابسته به وجود شیب الکتروشیمیایی Cl^- است که توسط انتقال-دهنده‌های سلولی دیگر ایجاد شده و در سلول‌های ترشح‌کننده جذب‌کننده متفاوت است. در اکثر بافت‌ها، CFTR ترشح NaCl و مایع را کنترل می‌کند (برای فعال‌سازی کانال Cl^- CFTR، ارتباط بالینی ۳-۲۵ را ببینید).

هرچند، در سلول‌های مجرای غده اشکی که جذبی هستند، CFTR بازجذب مجدد مؤثر Cl^- را وساطت می‌کند که در ابتدا در آسینی‌های غده عرق ترشح می‌شود. نقص در CFTR هم دفع بیش از حد Cl^- در عرق (آزمایش عرق برای فیبروز کیستیک) و هم NaCl و ترشح مایع ناکافی در ریه‌ها، پانکراس و روده را توجیه می‌کند. علائم گوارشی در مبتلایان به فیبروز کیستیک (سوء هضم، ایلئوس مکنونیوم و یبوست) از کاهش ترشح مایع و انسداد نسبی یا کامل مجاری پانکراس و روده حاصل می‌شود. کاهش شیر پانکراسی که به معده تحویل داده می‌شود، سوء هضم را توجیه می‌کند، در حالی احتباس آنزیم‌های گوارشی در داخل پانکراس سبب خودهضمی، التهاب، ایجاد اسکار و تولید کیست می‌شود.

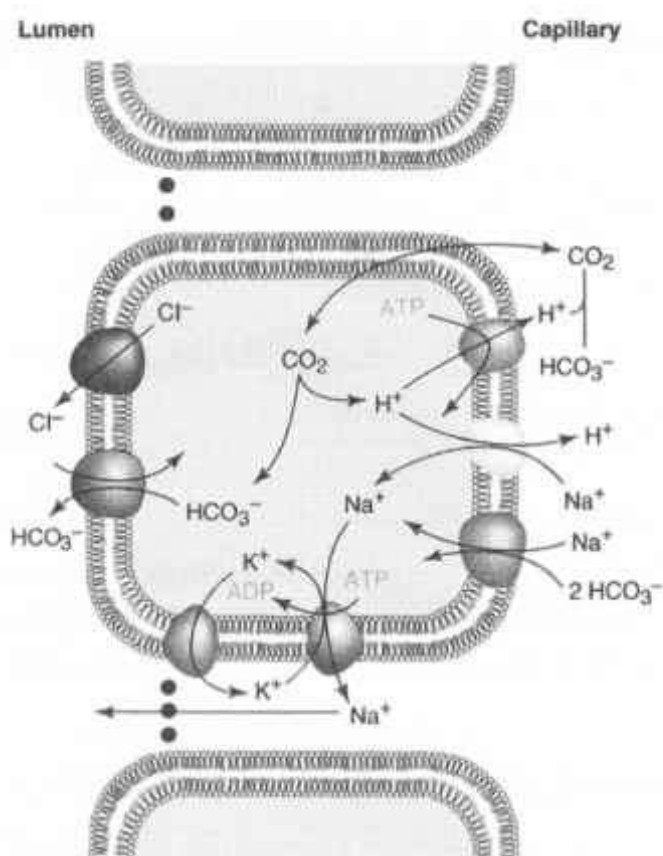
www.Lehninger.ir

ارتباط بالینی ۳-۲۵

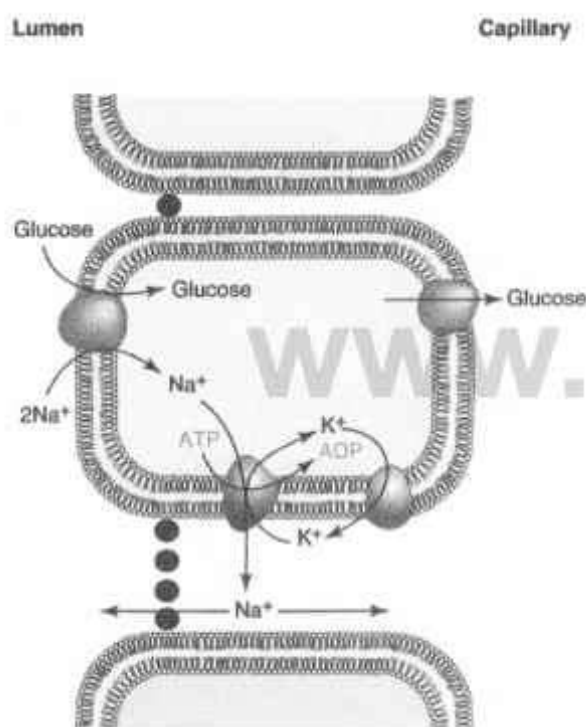
اسهال‌های توکسیکوزنیک باکتریایی و درمان با جایگزینی الکترولیت‌ها

به حرارت *E. coli* یا پتید گوانیلین که به‌طور فیزیولوژیک توسط سلول‌های پیاله‌ای روده ترشح می‌شود، منجر به فعال‌سازی گوانیلات سیکلاز و در نتیجه افزایش میزان cGMP می‌گردد. همانند افزایش cAMP، افزایش cGMP مانع بازجذب NaCl و سبب تحریک ترشح Cl^- می‌گردد. درمان امروزی خوراکی وبا با استفاده از مزایای وجود انتقال‌دهنده Na^+ -گلوکز در روده به انجام می‌رسد که تحت تأثیر مقادیر بالای cAMP قرار نگرفته و در این بیماری به شکل کاملاً فعال باقی می‌ماند. در این حالت، وجود گلوکز امکان برداشت Na^+ برای پرمودن NaCl بدن را فراهم می‌سازد. ترکیب محلول خوراکی درمان مبتلایان به وبا شامل 110 mM گلوکز، 99 mM Na^+ ، 74 mM Cl^- ، 29 mM HCO_3^- و 4 mM K^+ می‌باشد. مزایای اصلی این نوع درمان در مقایسه با درمان داخل وریدی مایعات، شامل هزینه پایین و سادگی تجویز آن می‌باشد. ترکیب نوشیدنی‌های ورزشی برای جایگزینی الکترولیت‌ها نیز بر همین اساس می‌باشد که به آن جذب سریع تر گلوکز در حضور گلوکز می‌گویند.

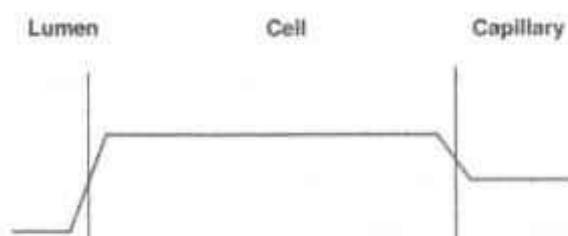
در مبتلایان به وبا که یک عفونت روده‌ای ناشی از ویبریو کلرا می‌باشد، دفع حجیم و خطرناک آب و الکترولیت‌ها از طریق روده (اسهال شدید) دیده می‌شود. برخی سوش‌های *E. coli* نیز منجر به اسهال (مسافران) می‌شوند که می‌تواند در اطفال جدی باشد. این حالت ترشحاتی نتیجه آنروتوکسین‌هایی است که توسط این باکتری‌ها تولید می‌شوند. مکانیسم عمل برخی از این آنروتوکسین‌ها به‌خوبی در سطح بیوشیمیایی مشخص شده است. سم وبا آدنیلات سیکلاز را از طریق ADP-ریبوزیلاسیون پروتئین $G_{\alpha s}$ فعال می‌کند که نتیجه آن تحریک مداوم این سیکلاز است (ص ۷۱۷). افزایش مقادیر cAMP به نوبه خود منجر به فعال‌سازی پروتئین کیناز A و فسفریلاسیون پروتئینی می‌شود که کانال Cl^- CFTR مجاری موجود در سلول‌های ترشحاتی را باز کرده و مانع فعالیت تعویض‌کننده Na^+/H^+ (NHE_3) در سلول‌های جذب‌کننده می‌گردد. نتیجه خالص ترشح قابل توجه NaCl می‌باشد. *E. coli* یک توکسین مقاوم به حرارت را تولید می‌کند که به گوانیلات سیکلاز C اتصال یافته که یک دومن اتصالی خارج سلولی و یک دومن کاتالیتیک داخل سلولی دارد. اتصال سم مقاوم



شکل ۱۷-۲۵ مدلی برای ترشح NaHCO_3 توسط سلول‌های مجرای پانکراس. خروج Cl^- و ورود Na^+ مشابه ترشح NaCl می‌باشد (شکل ۱۵-۲۵ را ببینید). توجه: سه مکانیسم برای ورود بیکربنات به داخل (با ترشح پروتونی معادل آن) در غشاء مخالف-مجری وجود دارد: (۱) تعویض Na^+/H^+ ، (۲) $\text{Na}^+ = 2\text{HCO}_3^-$ هم انتقال‌دهنده و (۳) $\text{H}^+ - \text{ATPase}$

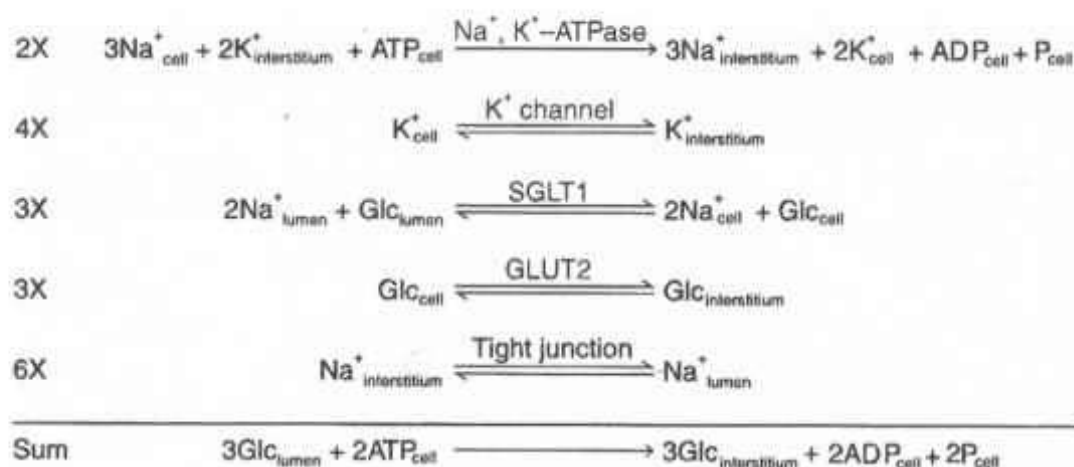


بروفایل طبیعی غلظت گلوکز برای صفحه اپی تلیال



شکل ۱۸-۲۵ مدلی برای جذب اپی تلیالی گلوکز. به نقش غیرمستقیم ATPase تعویض‌کننده Na^+ ، K^+ توجه کنید.

تأمین می‌گردد. انتقال روده‌ای گلوکز مثالی از چنین انتقال سربالای مواد حل شده می‌باشد که در این حالت توسط یک شیب الکتروشیمیایی Na^+ مساعدت می‌شود (شکل ۱۸-۲۵). غلظت گلوکز سرم در حدود ۵ mM می‌باشد، لذا استخراج کامل گلوکز از کیم تنها به طریق انتقال فعال در عرض اپی تلیوم ممکن می‌باشد. این فرایند عمودی نتیجه چندین رویداد غشایی مجزا است (شکل ۱۹-۲۵). (۱) انتقال فعال، خروج وابسته به ATP یون سدیم در غشاء مخالف-مجری یک شیب Na^+ در عرض غشاء مخالف-مجری به وجود می‌آورد. (۲) خروج K^+ از طریق کانال‌های موجود در غشاء مخالف-مجری کمک بیشتری به این پتانسیل غشایی می‌کند. (۳) هم انتقالی فعال ثانویه گلوکز و Na^+ ، برداشت گلوکز از مجرا به داخل سلول را مساعدت می‌کند. (۴) حرکت تسهیل شده گلوکز در جهت شیب غلظتی خود به داخل فضای بینابینی و مویرگی، جذب ترانس اپی تلیال گلوکز را تکمیل می‌کند. این سناریو به دلیل وجود یک هم انتقال‌دهنده گلوکز و Na^+ در غشاء مجری (انتقال‌دهنده ۱ سدیم گلوکز $^1[\text{SGLT1}]$ یا $[\text{SLC5A1}]$) (ص ۶۶۵)، یک انتقال‌دهنده تسهیلی برای گلوکز در غشاء مخالف-مجری (GLUT2 یا SLC2A2)، و یک «اتصال محکم»



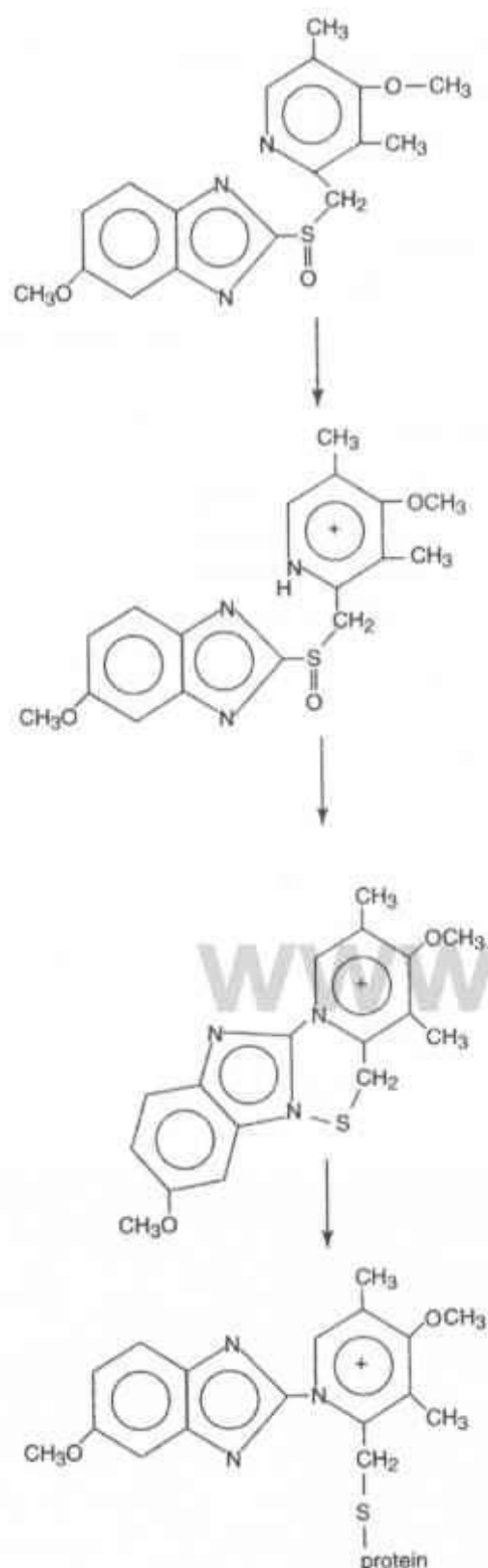
شکل ۱۹-۲۵ انتقال گلوکز از عرض اپی تلیال به صورت واکنش‌های جابه‌جایی در عرض غشاءهای پلاسمایی و اتصال محکم. انتقال‌دهنده‌های SGLT1 (انتقال‌دهنده سدیم گلوکز ۱) و GLUT2 (انتقال‌دهنده گلوکز ۲)، به ترتیب هم‌انتقالی Na^+ -گلوکز و انتقال تسهیل‌شده گلوکز را تسهیل می‌کنند. اعداد موجود در ستون سمت چپ اشاره به حداقل نوسازی هر واکنش برای متعادل‌سازی کل واکنش دارند.

نشتی^۱ که اجازه می‌دهد شیب الکتروشیمیایی Na^+ در عرض غشاء مخالف مجرای در سرتاسر غشاء پلاسمایی پخش شود، ممکن می‌باشد.

SGLT1 یک حرکت قویاً جفت‌شده Na^+ و D-گلوکز (یا قندهایی با ساختمان مشابه) را با یک استوکیومتری دو یون Na^+ و یک ملکول گلوکز تسهیل می‌کند. در حالی که این هم‌انتقال‌دهنده ذاتاً حرکت جفت‌شده گلوکز و Na^+ را به شکل برابر در هر دو جهت در عرض غشاء تسهیل می‌کند، به دلیل غلظت پایین‌تر Na^+ و پتانسیل منفی موجود در سلول، در شرایط فیزیولوژیک انتقال از مجرا به داخل سلول است. در نتیجه، گلوکز در داخل سلول تغلیظ می‌شود. لذا، حرکت Na^+ در جهت شیب به‌طور طبیعی از انتقال همراه با تغلیظ گلوکز حمایت می‌کند. در آزمایشگاه و تحت شرایط مهار خروج گلوکز سلولی، نسبت‌های غلظت تا ۲۰ برابر بین گلوکز داخل سلولی و خارج سلولی مشاهده شده است. در برخی حالات، برداشت Na^+ از طریق این مسیر از نظر فیزیولوژیکی مهم‌تر از برداشت گلوکز است (ارتباط بالینی ۳-۲۵).

GLUT2 (ص ۶۶۵) موجود در غشاء مخالف مجرای یک عضو خانواده انتقال‌دهنده تسهیلی گلوکز می‌باشد و بسیاری از منوساکاریدها، از جمله گلوکز، را می‌پذیرد. جهت جریان خالص تنها توسط شیب غلظتی منوساکارید تعیین می‌شود. دو سیستم انتقال گلوکز SGLT1 و GLUT2 از نظر سوبسترای گلوکز با یکدیگر اشتراک دارند، ولی از نظر توالی اسید آمینه‌ای، ساختمان پروتئین دوم، Na^+ به عنوان سوبسترا، ویژگی برای قندهای دیگر، حساسیت به مهارکننده‌ها، و تنظیم بیولوژیکی با یکدیگر بسیار متفاوت هستند. از آنجایی که هر دو انتقال‌دهنده SGLT1 و GLUT2 ذاتاً جهت‌دار نیستند، انتقال فعال ترانس اپی تلیال گلوکز متکی بر ATPase تعویض‌کننده Na^+ / K^+ در جهت انتقال مداوم Na^+ به خارج سلول و حفظ

1. Leaky



شکل ۲۰-۲۵ امپرازول، یک مهارکننده ATPase تعویض-کننده K^+/H^+ . این دارو در بخش‌های اسیدی (حدود pKa ۴) تجمع یافته و به یک سولفنامید تبدیل می‌شود که با گروه‌های SH سیستئین واکنش می‌کند.

شیب الکتروشیمیایی Na^+ می‌باشد. یکی از مزایای این نوع آرایش برای تأمین انرژی جذب مواد غذایی این است که ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ می‌تواند انرژی انتقال بسیاری از انتقال‌دهنده‌های غذایی را تأمین کند که از Na^+ به عنوان کوسوبسترا استفاده می‌کنند.

سلول‌های پاریتال معده HCl را ترشح می‌کنند

سلول‌های پاریتال (اکسینتیک) غدد معده، HCl را به داخل مجرای معده ترشح می‌کنند. غلظت‌های مجرای H^+ تا 0.14 M ($\text{pH} \approx 0.8$) مشاهده شده است (شکل ۱۴-۲۵). در pH پلاسمایی برابر ۷.۴، سلول پاریتال پروتون‌ها را در خلاف یک شیب غلظتی $10^{6.6}$ برابر انتقال می‌دهند. انرژی آزاد مورد نیاز برای ترشح HCl در این شرایط حداقل 38.1 kJ (9.1 kcal) برای هر مول HCl می‌باشد. این ترشح فعال HCl از طریق ترکیبی از انتقال فعال اولیه تعویض K^+/H^+ توسط ATPase تعویض‌کننده $(\text{ATP}4) \text{K}^+/\text{H}^+$ (یا پمپ پروتونی معده)، کانال‌های Cl^- و K^+ در غشاء مجرای و تعویض $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ در غشاء مخالف مجرای می‌باشد. ATPase تعویض‌کننده K^+/H^+ برای سلول پاریتال بی‌همتا است و در زمان ترشح فعال HCl از وزیکول‌های داخل سلولی به سمت غشاء مجرای جابه‌جا می‌شود. این آنزیم هیدرولیز ATP را با یک تبادل اجباری K^+ با H^+ ، ترشح H^+ و برداشت K^+ به داخل سلول، جفت می‌کند که از نظر الکتریکی خنثی است. به نظر می‌رسد استوکیومتری انتقال یک مول H^+ و K^+ به ازاء هر مول ATP می‌باشد.



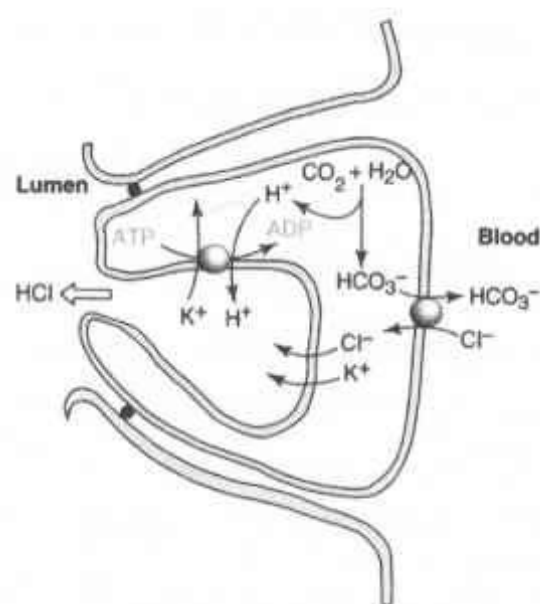
از آنجایی که این ATPase یک محلول بسیاری اسیدی را تولید می‌کند، معرف‌های پروتئینی که توسط اسید فعال می‌شوند، می‌توانند به مهارکننده‌های اختصاصی این آنزیم تبدیل شوند. شکل ۲۰-۲۵ مکانیسم یک مهارکننده پمپ پروتونی را نشان می‌دهد که به عنوان ضد اسید فروخته می‌شود.

در حالت پایدار، HCl تنها زمانی توسط ATPase تعویض‌کننده K^+/H^+ ساخته می‌شود که غشاء مجرای نسبت به K^+ و Cl^- نفوذپذیر بوده و غشاء مخالف مجرای تعویض Cl^- برای HCO_3^- را کاتالیز کند (شکل ۲۱-۲۵). این تعویض برای پرمودن Cl^- و جلوگیری از تجمع باز در داخل سلول لازم است. لذا تحت شرایط حالت-پایدار، ترشح HCl به داخل مجرای معده با حرکت HCO_3^- به داخل پلازما جفت می‌شود.

۴-۲۵ • هضم و جذب پروتئین‌ها

پپتیدازها هضم کارآمد پروتئین را تضمین می‌کنند

بار پروتئینی کلی که روزانه می‌بایست هضم شود، شامل ۷۰ تا ۱۰۰ گرم پروتئین غذایی و



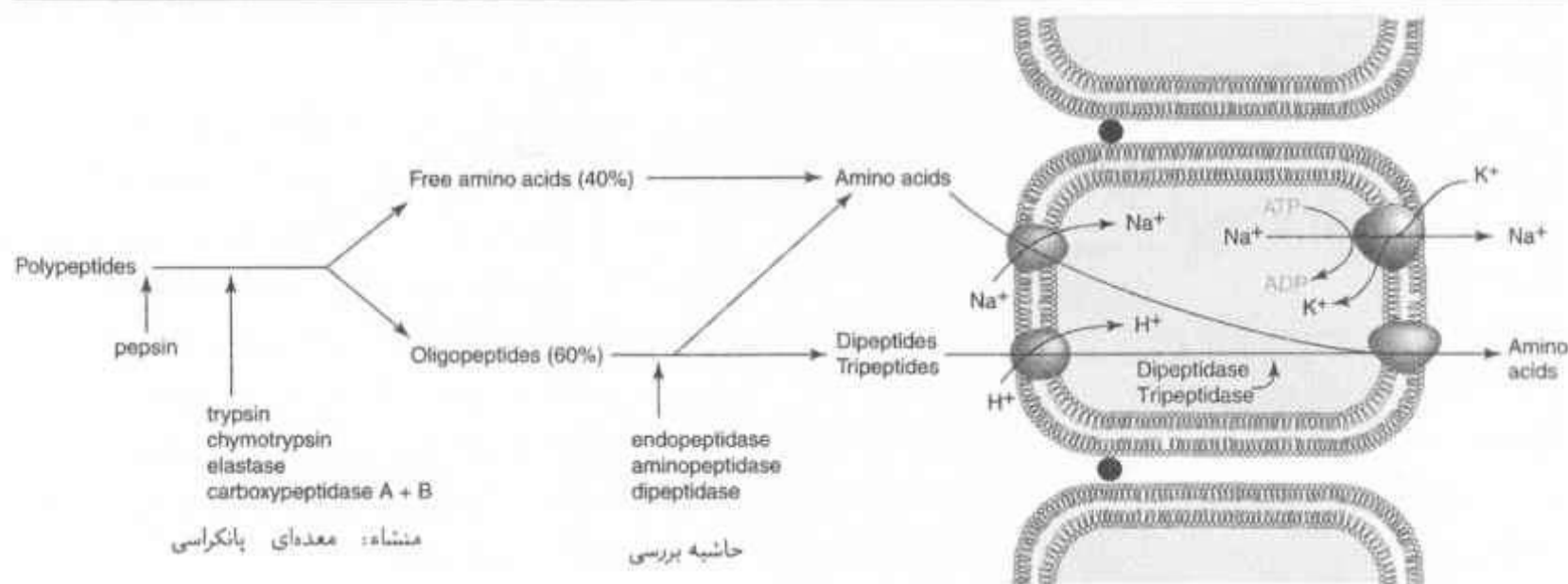
شکل ۲۱-۲۵ مدلی برای ترشح اسیدی کلریدیریک.

۳۵ تا ۲۰۰ گرم پروتئین داخلی از آنزیم‌های گوارشی و سلول‌های جدا شده می‌باشد. در انسان سالم، هضم و جذب پروتئین فرایندهای بسیار کارآمدی هستند، زیرا روزانه تنها حدود ۱ تا ۲ گرم نیتروژن از طریق مدفوع دفع می‌شود که معادل ۶ تا ۱۲ گرم پروتئین می‌باشد. به استثناء یک دوره کوتاه بعد از تولد، اولیگو- و پلی‌پپتیدها به شکل سالم به مقادیر قابل توجه توسط روده جذب نمی‌شوند. پروتئین‌ها توسط دامنه کاملی از پپتیدازها هضم می‌شوند که هر کدام از آنها برای پیوندهای پپتیدی موجود در بین اسیدهای آمینه مختلف اختصاصی هستند. آندوپپتیدازها (پروتئازها) به پیوندهای پپتیدی داخلی حمله کرده و قطعات پپتیدی بزرگی را آزاد می‌کنند، در حالی که اگزوپپتیدازها در هر زمان یک اسید آمینه را از انتهای کربوکسیل (کربوکسی پپتیدازها) یا انتهای آمینو (آمینو پپتیدازها) جدا می‌کنند. آندوپپتیدازها برای تجزیه ابتدایی پلی‌پپتیدهای بزرگ به محصولات کوچک‌تر مهم هستند که بعداً می‌توانند به شکل مؤثری تحت تأثیر اگزوپپتیدازها قرار گیرند. محصولات نهایی شامل اسیدهای آمینه آزاد به همراه دی- و تری‌پپتیدها می‌باشند که توسط سلول‌های اپی‌تلیال جذب می‌شوند (شکل ۲۲-۲۵).

هضم پروتئین را می‌توان بر حسب منبع پپتیدازها به فازهای معده‌ای، پانکراتیک و روده‌ای تقسیم نمود.

پسین‌ها هضم معده‌ای پروتئین را کاتالیز می‌کنند

شیره معده حاوی HCl در pH کمتر از ۲ و پروتئازهایی از خانواده پسین است. اسید به کشته شدن میکروارگانیسم‌ها و دناتوراسیون پروتئین‌ها کمک می‌کند. در اثر دناتوراسیون، پروتئین‌ها نسبت به هیدرولیز توسط آنزیم‌های پانکراس حساس‌تر می‌شوند. پسین‌ها از این نظر آنزیم‌های غیرمعمولی هستند که در pH اسیدی پایدار و فعال می‌باشند. مکانیسم

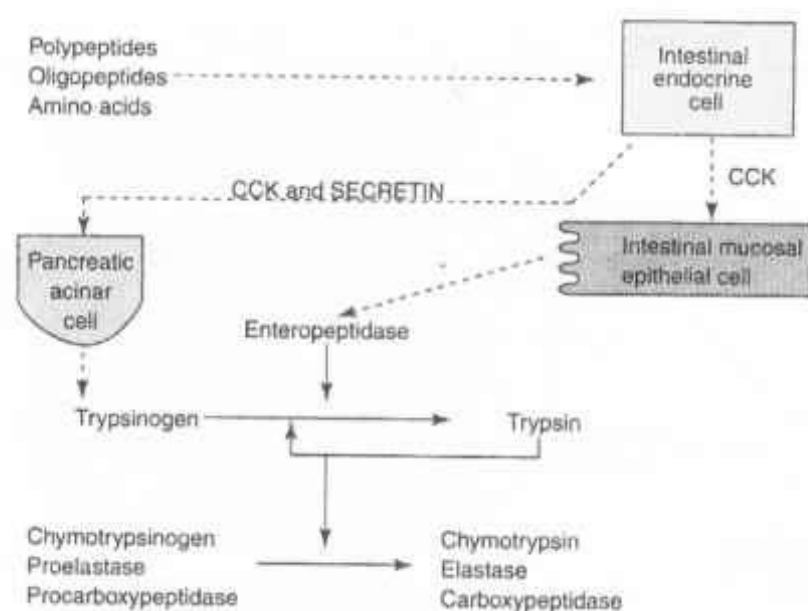


شکل ۲۲-۲۵ هضم و جذب پروتئین‌ها.

کاتالیتیک وابسته به گروه‌های کربوکسیلیک مربوط به دو ریشه اسید آسپارتیک در جایگاه فعال است (شکل ۳-۲۵ را ببینید). پپسین A به عنوان پروتئاز اصلی معده، پیوندهای پپتیدی را ترجیح می‌دهد که توسط گروه آمینوی اسیدهای آمینه آبگریز و آروماتیک (Tyr, Phe, Leu و Trp) تشکیل شده‌اند (جدول ۷-۲۵).

شکل ۲۷-۲۵ • هضم و جذب لیپیدها.

آنزیم	پروآنزیم	فعال‌کننده	محل تجزیه	R
Carboxyl Proteases				
Pepsin A	Pepsinogen A	Autoactivation, pepsin	$\begin{array}{c} R \quad R' \\ \downarrow \quad \downarrow \\ -CO-NHCHCO-NHCHCO- \end{array}$	Tyr, Phe, Trp, Leu
Serine Proteases				
Trypsin	Trypsinogen	Enteropeptidase, trypsin	$\begin{array}{c} R \quad R' \\ \downarrow \quad \downarrow \\ -CO-NHCHCO-NHCHCO- \end{array}$	Arg, Lys
Chymotrypsin	Chymotrypsinogen	Trypsin	$\begin{array}{c} R \quad R' \\ \downarrow \quad \downarrow \\ -CO-NHCHCO-NHCHCO- \end{array}$	Tyr, Trp, Phe, Met, Leu
Elastase	Proelastase	Trypsin	$\begin{array}{c} R \quad R' \\ \downarrow \quad \downarrow \\ -CO-NHCHCO-NHCHCO- \end{array}$	Ala, Gly, Ser
Zinc Peptidases				
Carboxypeptidase A	Procarboxypeptidase A	Trypsin	$\begin{array}{c} R \\ \downarrow \\ -CO-NHCHCOO^- \end{array}$	Val, Leu, Ile, Ala
Carboxypeptidase B	Procarboxypeptidase B	Trypsin	$\begin{array}{c} R \\ \downarrow \\ -CO-NHCHCO^- \end{array}$	Arg, Lys



شکل ۲۳-۲۵ ترشح و فعال‌سازی آنزیم‌های پانکراس. مخفف‌ها: CCK، کله‌سیستوکینین.

پپسین فعال با برداشت ۴۶ اسید آمینه از انتهای آمینوی زیموژن پپسینوژن تولید می‌شود. تجزیه پیوند پپتیدی بین ریشه‌های ۴۶ و ۴۷، به صورت یک واکنش درون مولکولی (خود-فعال‌سازی^۱) در pH زیر ۵ و یا با عمل پپسین صورت می‌پذیرد. پپتید آزاد شده به شکل متصل به پپسین باقی مانده و به عنوان مهارکننده پپسین در pH بالای ۲ عمل می‌کند. این اثر مهارتی در pH زیر ۲ و یا با ادامه تخریب این پپتید توسط پپسین برداشت می‌شود. لذا وقتی pH اسیدی می‌شود، پپسینوژن با سرعت تصاعدی فعال می‌گردد. پپسین پروتئین‌ها را اساساً به قطعات پپتیدی بزرگ تجزیه می‌کند، ولی همچنین مقداری پپتید کوچک‌تر و اسیدهای آمینه آزاد را تولید می‌کند. محصولات اخیر، برای شروع فاز پانکراتیک هضم پروتئین مهم هستند.

زیموژن‌های پانکراتیک در روده باریک فعال می‌شوند

شیره پانکراس غنی از پروآنزیم‌هایی است که بعد از رسیدن به مجرای روده باریک فعال می‌شوند (شکل ۲۳-۲۵). آنتروپپتیداز (یا آنتروکیناز) پروتئازی است که توسط سلول‌های اپی‌تلیال دوازدهه تولید شده و با جدا کردن یک هگزاپپتید از انتهای آمینو، تریپسینوژن پانکراس را به تریپسین فعال می‌کند. تریپسین تریپسینوژن بیشتری را به پپسین فعال می‌کند و همچنین با اثر بر روی پروآنزیم‌های دیگر، آندوپپتیدازهای کیموتریپسین و الاستاز را به همراه کربوکسی‌پپتیدازهای A و B آزاد می‌سازد. به طور طبیعی، شیره پانکراس حاوی یک پروتئین مهارکننده تریپسین ۶ kDa می‌باشد که هر نوع تریپسینی را مهار می‌کند که به شکل نارس در سلول‌های پانکراس یا مجاری پانکراس تولید شده است (ارتباط بالینی ۴-۲۵). ویژگی‌های مربوط به آنزیم‌های تریپسین، کیموتریپسین و الاستاز در جدول ۷-۲۵ آورده

1. Autoactivation

تریپسین و خودهضمی پانکراس

تریپسین-۱ (PRSSI یا تریپسینوژن کاتیونی) و واریانت N34S مهارکننده تریپسین ترشخی پانکراتیک، همراه با حملات عودکننده پانکراتیت در دوران کودکی یا جوانی می باشد. احتمالاً این جهش ها به ترتیب با تمایل بالاتر خودفعال سازی تریپسینوژن و فعالیت مهاری کمتر مهارکننده تریپسین ترشخی پانکراتیک مرتبط هستند. آنزیم های گوارشی همچنین در هنگام انسداد مجاری در داخل پانکراس، برای مثال در زمان انسداد مجرای ترشخی اصلی توسط یک سنگ صفراوی که اشتراک با مجرای صفراوی مشترک دارد (پانکراتیت ناشی از سنگ صفراوی)، فعال می شوند. به طور مشابه، آسیب سلول آسینار که در مصرف نابه جای مزمن الکل مطرح می باشد، منجر به خودفعال سازی تریپسینوژن و پانکراتیت می شود (پانکراتیت الکلی).

تریپسینوژن را معمولاً تحت عنوان خانواده ای از پروتئین ها مورد اشاره قرار می دهند (برای مثال، توسط ژن های 1-7 TRYP کد می شوند). فعال سازی زودرس هر کدام از این تریپسینوژن ها در داخل پانکراس منجر به فعال سازی سایر اعضای خانواده تریپسین و سایر انواع آنزیم های گوارشی می شود. آنزیم های فعال حاصل منجر به خودهضمی خود بافت پانکراس می گردند که نتیجه آن التهاب حاد و دردناک این عضو است. از نظر بالینی، این خودهضمی را می توان با اندازه گیری مقادیر افزایش یافته آمیلاز پانکراس در سرم تشخیص داد. برای پیشگیری از خودهضمی تریپسینوژن ها، ترشحات پانکراس معمولاً حاوی یک مهارکننده تریپسین ترشخی پانکراتیک^۱ (SPINK1) می باشد. جهش های اتوزومال - غالب نادر در R122H و N29I

1. Pancreatic secretory trypsin inhibitor

شده است. این آنزیم ها تنها در pH خنثی فعال هستند و برای خنثی سازی HCl معده وابسته به NaHCO_3 می باشند. مکانیسم این آنزیم ها مستلزم یک ریشه سرین ضروری است (ص ۴۶۵) و بنابراین مشابه سرین استرازهایی نظیر استیل کولین استراز می باشند. این سرین پروتئازها و استرازها توسط معرف هایی مهار می شوند که به طریق شیمیایی سرین موجود در جایگاه فعال را تغییر می دهند. دی ایزوپروپیل فسفوفلوریدات نمونه ای از این مهارکننده ها است که به عنوان یک ترکیب شیمیایی جنگی تولید شده است و هدف آن آن استیل کولین استراز می باشد (ص ۱۲۵۹).

پپتیدهایی که در اثر هضم پروتئین ها تولید شده اند، در داخل مجرای روده باریک توسط کربوکسی پپتیدازهای A و B پانکراس بیشتر تجزیه می شوند که نیاز به Zn^{2+} به عنوان قسمتی از مکانیسم کاتالیتیک دارد. عمل مرکب پروتئازها و پپتیدازهای پانکراس منجر به تولید اسیدهای آمینه آزاد و پپتیدهای کوچک با ۲ تا ۸ ریشه می شود؛ در این نقطه، پپتیدها حدود ۶۰٪ نیتروژن آمینو را شامل می گردند.

پپتیدازهای موجود در حاشیه برسی و سیتوزولی، پپتیدهای کوچک را هضم می کنند

از آنجایی که شیره پانکراس فاقد فعالیت آمینوپپتیدازی قابل توجه است، هضم نهایی دی- و اولیگوپپتیدها بستگی به آنزیم های روده باریک دارد. سطح مجرای سلول های اپی تلایال به خصوص غنی از فعالیت آندوپپتیدازی و آمینوپپتیدازی است و همچنین حاوی دی پپتیدازها می باشد (جدول ۳-۲۵ را ببینید). عمل آنها در سطح حاشیه برسی منجر به

تولید اسیدهای آمینه آزاد و دی- و تری پتیدها می شود که از طریق سیستم های انتقالی آمینو اسیدی و پتیدی اختصاصی جذب می شوند. دی- و تری پتیدهای انتقال یافته عموماً در داخل سلول های اپی تلیال روده و قبل از ترک این سلول ها، هیدرولیز می شوند. به همین دلیل بعد از صرف غذا، در عمل تنها اسیدهای آمینه آزاد را می توان در خون ورید باب یافت. قبلاً از عدم وجود پتیدها در خون ورید باب به عنوان مدرکی برای نشان دادن هضم پروتئین های مجرایی تا اسیدهای آمینه آزاد قبل از جذب روده ای استفاده می شد (ارتباط بالینی ۵-۲۵). هرچند، هم اکنون مشخص شده قسمت بزرگی از نیتروژن آمینوی غذایی به شکل پتیدهای کوچک جذب شده و بعداً در داخل سلول هیدرولیز می شوند. موارد استثناء شامل دی- و تری پتیدهای حاوی پرولین، هیدروکسی پرولین و اسیدهای آمینه غیرمعمول نظیر β -آلانین موجود در کارنوزین (β -آلانیل هیستیدین) و آنسرین (β -آلانیل ۱-متیل هیستیدین) می باشند. این پتیدها به صورت دست نخورده جذب و به داخل خون ورید باب آزاد می شوند. با وجود اینکه غیرمعمول است، β -آلانین قسمتی از یک رژیم غذایی طبیعی، مثلاً در گوشت مرغ، می باشد.

انتقال دهنده های مربوط به اسیدهای آمینه، دی پتیدها و تری پتیدها

روده باریک ظرفیت بالایی برای جذب اسیدهای آمینه، دی- و تری پتیدها دارد. اکثر L-آمینو اسیدها می توانند در برابر شیب غلظتی در عرض اپی تلیوم انتقال یابند، ولی به دلیل آنکه غلظت های مجرایی معمولاً بیش از مقادیر پلاسمایی ۰/۲-۰/۱ mM می باشد، نیاز به انتقال

ارتباط بالینی ۵-۲۵

آنتروپاتی گلوتن

آنتروپاتی گلوتن یا بیماری سلیاک، ناشی از عدم تحمل یک جزء پروتئینی تحت عنوان گلوتن می باشد. گلوتن در غلات نظیر گندم، جو و چاودار، ولی نه برنج و ذرت، وجود دارد. فراوانی این بیماری در قفقازی ها حدود ۱ به ۲۵۰ برآورد می شود، یعنی آنقدر شایع است که اغلب می توان رژیم های غذایی فاقد گلوتن را پیشنهاد نمود. به نظر می رسد که این بیماری حاصل یک نقص آنزیمی در یک پتیداز حاشیه برسی است که سبب هضم ناقص گلوتن می شود. پتیدهای اختصاصی باقیمانده با ۷ تا ۱۸ ریشه اسید آمینه شناسایی شده اند و به موجب آن به نظر می رسد پتیدهایی که موتیف های PSQQ یا QQQP را دارند، برای مخاط سُمی هستند. در هنگام هضم گلوتن در بیماران سلیاکی، این پتیدهای سُمی بیش از افراد طبیعی تولید می شوند، وجود این پتیدهای سُمی منجر به افزایش نفوذپذیری سد مخاطی

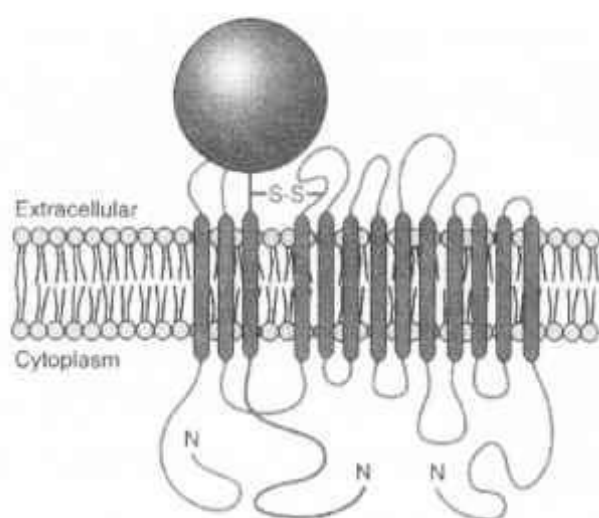
و پاسخ های التهابی و ایمنی به واسطه سلول T نسبت به پتیدهای مشتق از گلوتن و پتیدهای دیگر می شود که به سلول های ایمنی می رسند. به نوبه خود این پاسخ التهابی سبب کاهش ناحیه سطحی گوارشی مخاط روده کوچک و ظرفیت هضم حاشیه برسی می شود. علائم از شکایت های گوارشی جزئی (نفخ، اسهال) تا مشکلات جدی متفاوت می باشند. این علائم معمولاً نتیجه کاهش هضم توسط حاشیه برسی روده کوچک و تجزیه باکتریایی مواد غذایی باقیمانده در کولون می باشند. درمان شامل اجتناب از خوردن مواد غذایی حاوی گلوتن و یا استفاده از عصاره های روده ای حیوانات برای هضم کامل پتیدهای گلوتن می باشد؛ درمان اخیر هنوز در مرحله آزمایش قرار دارد.

جدول ۸-۲۵ • انتقال دهنده‌های مربوط به اسیدهای آمینه در روده کوچک

انتقال دهنده	نام (های) دیگر	ویژگی سوپسترایبی	مکانیسم	بیماری ناشی از دست رفتن فعالیت
غشاء مجرای				
SLC1A1	EAAT3	Asp, Glu	انتقال فعال ثانویه: هم انتقالی با Na^+ ، هم انتقالی ناهمسو با K^+	Dicarboxylic aminoaciduria
SLC3A1/SLC7A9	rBAT/b ⁰⁺ AT	Lys, Arg, Cys- Cys	تسهیلی، تغلیظ کننده: هم انتقالی با بار مثبت، هم انتقالی ناهمسو یا اسیدهای آمینه خنثی	Cystinuria
SLC6A19	B ⁰ AT1, NBB	Phe, Tyr, Met, Val, Leu, Ile	انتقال فعال ثانویه: هم انتقالی با Na^+	Hartnup disease, neutral aminoaciduria
SLC1A5	ASCT2, ASC	Ala, Ser, Cys	تعویض: هم انتقالی با Na^+	
SLC6A20	IMINO	Pro, hydroxy-Pro	انتقال فعال ثانویه: هم انتقالی با Na^+ ، هم انتقالی با Cl^- (در برخی گونه‌ها)	
SLC6A6	BETA	β -Ala, taurine	انتقال فعال ثانویه: هم انتقالی با Na^+ ، هم انتقالی با Cl^- (در برخی گونه‌ها)	
SLC36A1	PAT1	Gly, Ala, Pro, GABA, D-Ala	انتقال فعال ثانویه: هم انتقالی با H^+	
SLC15A1	PEPT1	Dipeptides, tripeptides, penicillin	انتقال فعال ثانویه: هم انتقالی با H^+	
غشاء مخالف - مجرای				
SLC3A2/SLC7A7	γ^+ L, γ^+ LAT1	Lys, Arg	تعویضی، هم انتقالی مخالف با Na^+ به همراه اسیدهای آمینه خنثی	Lysinuric protein intolerance
SLC3A2/SLC7A8	L, LAT 2	اسیدهای آمینه خنثی	تسهیلی	
کوچک و بزرگ				
SLC16A10	TAT1	Phe, Tyr, Trp	تسهیلی	

تغلیظ کننده در داخل بدن مشخص نمی باشد. برداشت به داخل سلول‌ها به واسطه چندین انتقال دهنده مختلف در غشاء مجرای به انجام می رسد، در حالی که آزادسازی به گردش خون به واسطه چندین انتقال دهنده متفاوت دیگر موجود در غشاء مخالف مجرای به انجام می رسد (جدول ۸-۲۵). انواع انتقال دهنده‌های موجود در روده باریک و توبول‌های پروگزیمال کلیه مشترک هستند و به همین دلیل چندین جهش حذف-عملکرد^۱ در انتقال دهنده‌های اسید آمینه‌ای کشف شدند؛ زیرا حذف عملکرد انتقال دهنده‌های مربوط به هر اسید آمینه خاص منجر به حالتی تحت عنوان دفع ادراری اسید آمینه در ادرار (آمینو اسیدوری) می شود که به راحتی قابل اندازه گیری است. به طور مشابه، اهمیت جذب دی- و تری پتیدها برای تغذیه زمانی کشف شد که مشاهده گردید یک جهش حذف فعالیت در انتقال دهنده اصلی اسیدهای آمینه خنثی (آمینو اسیدوری خنثی) همراه با کمبودی در

1. Loss of function mutations



شکل ۲۴-۲۵ مدلی برای انتقال دهنده هترومیری اسید آمینه. زیر واحد سنگین با ۱ دومن عرض غشایی (خاکستری تیره) از طریق یک پیوند دی سولفیدی به زیر واحد سبک با ۱۲ دومن عرض غشایی (خاکستری کم رنگ) اتصال دارد.

اسیدهای آمینه مربوطه نبود که جبران توسط حداقل یک نوع انتقال دهنده دیگر را مطرح می کند (ارتباط بالینی ۶-۲۵).

به نظر می رسد که مکانیسم جذب فعال L-آمینو اسیدهای خنثی مشابه مکانیسمی است که برای D-گلوکز شرح داده شد (شکل ۱۸-۲۵ را ببینید). یک هم انتقال دهنده وابسته به Na^+ از خانواده SLC6 (NBB) مخفف حاشیه بررسی اسید آمینه خنثی^۱، یا $\text{B}^0\text{AT1}$ نیز نامیده می شود) و انتقال دهنده تسهیلی غیروابسته به Na^+ (SLC3A2/SLC7A8) یا L برای ترجیح دادن لوسین) به ترتیب در غشاءهای مجرایی و مخالف مجرایی شناسایی شده اند. انرژی انتقال حاشیه بررسی اسیدهای آمینه غیر از انواع خنثی، به طرق پیچیده تری تأمین می گردد. برای مثال، اسیدهای آمینه اسیدی می توانند به واسطه هم انتقالی با دو یون Na^+ و انتقال مخالف با یک یون K^+ (SLC1A1) تغلیظ شوند، در حالی که اسیدهای آمینه بازی متکی بر هم انتقالی یک بار مثبت و پتانسیل منفی داخل سلول می باشند (SLC3A1/SLC7A9). اسیدهای آمینه آلانین، سرین و سیستئین سوپستراهایی برای چندین انتقال دهنده هستند که به نظر می رسد یکی از آنها یک تعویض اجباری اسید آمینه/اسید آمینه را کاتالیز کند (SLCA5).

آنالیز مولکولی وجود انتقال دهنده های هترومیری را برای اسیدهای آمینه آشکار نموده اند که در آنها یک زیر واحد «سنگین» (خانواده SLC3) تردد سلولی کمپلکس را به غشاء مجرایی یا مخالف مجرایی هدایت می کند و یک زیر واحد «سبک» (خانواده SLC7) ویژگی اسید آمینه ای و مکانیسم انتقال را تعیین می کند (شکل ۲۴-۲۵). برای مثال، SLC3A1 کمپلکس را به غشاء مجرایی هدایت می کند، در حالی که SLC3A2 موقعیت مخالف مجرایی را تعیین می کند. جهش های حذف-عملکرد هر کدام از این زیر واحدها منجر به نقص در انتقال

ارتباط بالینی ۶-۲۵

آمینواسیدوری خنثی: بیماری هارتناب

بیماری هارتناب (OMIM ۲۳۴۵۰۰) یک نقص اتوزومال مغلوب انتقال دهنده SLC6A19 است که با Na^+ جفت می شود و جذب فعال اسیدهای آمینه خنثی را از مجرای روده باریک و تیول پروگزیمال وساطت می کند. لذا تماسی بیماران دچار آمینواسیدوری خنثی هستند. در ابتدا این بیماری در خانواده ای شرح داده شد که نام بیماری به دلیل آمینواسیدوری خنثی همراه با راش پوستی پلاگر-مانند و حملات آنکسی مخچه ای، از آن گرفته شد. دو علامت اخیر به ترتیب حاصل کمبود تریپتوفان در پلاسما و محصولات تجزیه باکتریایی تریپتوفان در روده می باشند. خصوصیات پلاگر-مانند (ص ۵۳)، به کاهش دسترسی به تریپتوفان برای تبدیل به نیکوتینامید اشاره دارد. علائم بالینی متغیر بوده و وابسته به میزان پروتئین موجود در رژیم غذایی است. این تنوع وجود مکانیسم های جبرانی را برای جذب اسیدهای آمینه خنثی را نشان می دهد و مطالعات بعدی وجود انتقال دهنده های روده ای و کلیوی را برای دی- و تری پتیدها، به ترتیب PEPT1 و PEPT2، را نشان دادند. PEPT1 (SLC15A1) انتقال دهنده روده ای اصلی برای جذب محصولات پپتیدی کوچک هضم می باشد.

1. Neutral amino acid Brush Border

می‌شود. توانایی تولید ترکیب‌های مختلف زیرواحدهای سنگین و سبک در بافت‌های مختلف، تنوع زیاد در خصوصیات و ویژگی‌های مشاهده‌شده انتقال اسیدهای آمینه را توجیه می‌کند.

دی- و تری‌پتیدها هم‌انتقالی با H^+ دارند و بنابراین انرژی مورد نیاز آنها را شیب الکتروشیمیایی پروتونی موجود در عرض غشاء مجرای تأمین می‌کند (PEPT1 یا SLC15A1). این شیب الکتروشیمیایی H^+ به واسطه تعویض Na^+/H^+ ایجاد شده و بنابراین به‌طور غیرمستقیم ATPase تعویض‌کننده Na^+/K^+ به آن نیرو می‌دهد. انتقال‌دهنده دی‌پتیدی، آنتی‌بیوتیک‌های β -لاکتام (آمینو پنی‌سلین‌ها) را نیز قبول می‌کند و برای جذب آنتی‌بیوتیک‌های این کلاس مهم است که به شکل خوراکی تجویز می‌شوند.

۵-۲۵ • هضم و جذب کربوهیدرات‌ها

دی‌ساکاریدها و پلی‌ساکاریدها نیاز به هیدرولیز دارند

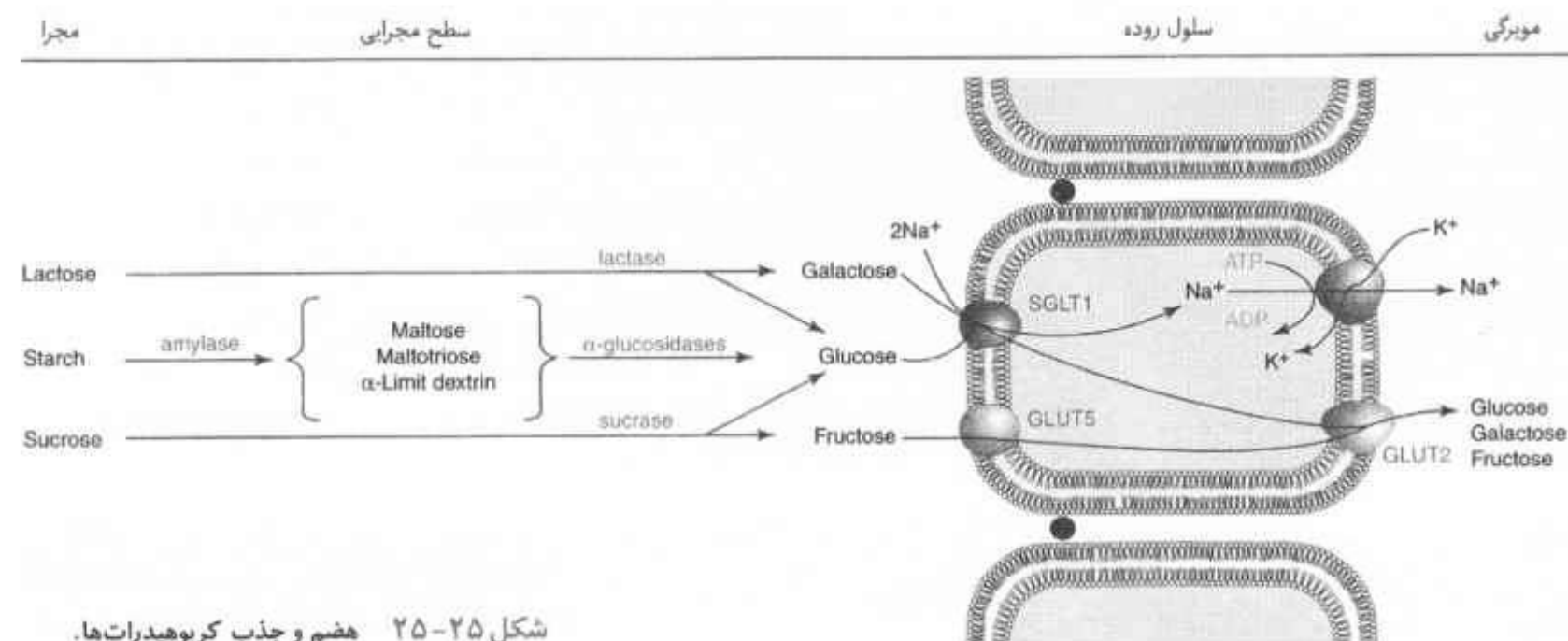
کربوهیدرات‌های غذایی بخش اصلی نیاز روزانه کالری را فراهم می‌سازند. این ترکیبات شامل منو-، دی-، و پلی‌ساکاریدها هستند (جدول ۹-۲۵). کربوهیدرات‌های اصلی در رژیم غذایی غربی‌ها شامل ساکارز، نشاسته، و لاکتوز می‌باشند. منوساکاریدها، نظیر گلوکز و فروکتوز، مستقیماً جذب می‌شوند. دی‌ساکاریدها نیاز به آنزیم‌های موجود در سطح روده کوچک برای هیدرولیز به منوساکاریدها دارند، در حالی‌که پلی‌ساکاریدها برای هضم وابسته به آمیلاز پانکراس و آنزیم‌های سطحی روده هستند (شکل ۲۵-۲۵).

نشاسته، به عنوان ماده غذایی اصلی، یک پلی‌ساکارید گیاهی با بیش از ۱۰۰ kDa می‌باشد. این پلی‌ساکارید متشکل از زنجیرهای خطی ملکول‌های گلوکز با پیوندهای α -۴،۱-گلیکوزیدی (آمیلاز) و زنجیرهای منشعب با نقاط شاخه پیوندهای α -۶،۱-گلیکوزیدی (آمیلاپکتین) می‌باشد. نسبت نقاط شاخه به پیوندهای α -۴،۱-گلیکوزیدی حدود ۱ به ۲۰ است. گلیکوژن پلی‌ساکارید ذخیره‌ای حیوانات با ساختمان مشابه آمیلوپکتین است، با این تفاوت که تعداد نقاط شاخه در گلیکوژن بیشتر می‌باشد.

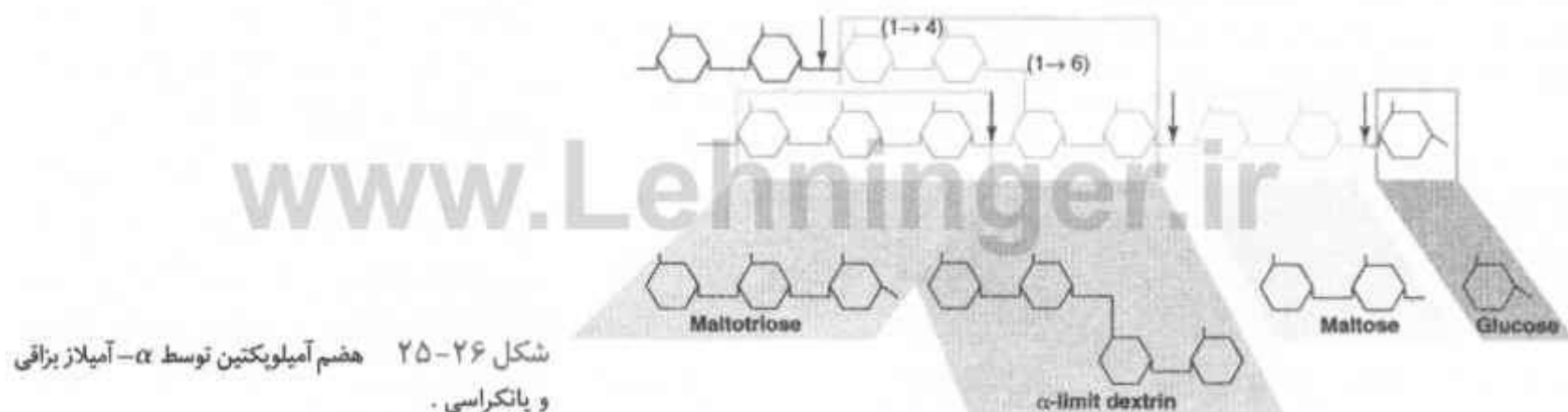
نشاسته و گلیکوژن هیدراته توسط آندوساکاریداز α -آمیلاز بزاق و شیره پانکراس هضم می‌شوند (شکل ۲۶-۲۵). هیدراتاسیون پلی‌ساکاریدها در هنگام پختن رخ داده و برای هضم مؤثر لازم می‌باشد. آمیلاز برای پیوندهای α -۴،۱-گلیکوزیدی داخلی اختصاصی است؛ پیوندهای α -۶،۱-واحدهای گلوکز در نقاط شاخه و همچنین پیوندهای α -۴،۱-واحدهای گلوکزی در ابتدای نقاط شاخه، تحت تأثیر قرار نمی‌گیرند. آمیلاز پانکراس در مقایسه با نشاسته خورده‌شده، بیشتر ترشح می‌شود و نسبت به آنزیم بزاقی برای هضم مهمتر است. محصولات اساساً شامل دی‌ساکارید مالتوز، تری‌ساکارید مالتوتریوز، و دکسترین‌های محدود α - می‌باشند که به‌طور متوسط حاوی هشت واحد گلوکز با یک یا چند پیوند α -۶،۱-گلیکوزیدی هستند.

جدول ۹-۲۵ • کربوهیدرات‌های غذایی

کربوهیدرات	منبع متداول	ساختمان
Fructose	میوه، عسل α -Fru	
Glucose	میوه، عسل، انگور β -Glc	
Amylopectin	سیب‌زمینی، برنج، ذرت، نان α -Glc(1 \rightarrow 4) _n Glc with α -Glc(1 \rightarrow 6) branches	
Amylose	سیب‌زمینی، برنج، ذرت، نان α -Glc(1 \rightarrow 4) _n Glc	
Sucrose	قند معمولی، دسرها α -Glc(1 \rightarrow 2) β -Fru	
Trehalose	قارچ جوان α -Glc(1 \rightarrow 1) α -Glc	
Lactose	شیر، فرآورده‌های شیر β -Gal(1 \rightarrow 4)Glc	
Raffinose	بقولات α -Gal(1 \rightarrow 6) α -Glc (1 \rightarrow 2) β -Fru	



شکل ۲۵-۲۵ هضم و جذب کربوهیدرات‌ها.



شکل ۲۵-۲۶ هضم آمیلویکتین توسط α-آمیلاز بزاقی و پانکراسی.

هیدرولیز نهایی دی و اولیگوساکاریدها به منوساکاریدها توسط آنزیم‌های موجود در سطح مجرای سلول‌های اپی تلیال روده کوچک انجام می‌شود (جدول ۱۰-۲۵). اولیگو-ساکاریدهای سطحی، آگزوانزیم‌هایی هستند که در هر زمان یک منوساکارید را از انتهای غیراحیاء کننده آزاد می‌کنند. به طور طبیعی، ظرفیت α-گلوکوزیدازها بسیار بیشتر از میزان مورد نیاز برای هضم کامل نشاسته می‌باشد. به طور مشابه، معمولاً ظرفیت اضافی برای هیدرولیز ساکارز (قند معمولی) وجود دارد. برعکس، β-گالاکتوزیداز (لاکتاز) که مسئول هیدرولیز لاکتوز به عنوان کربوهیدرات اصلی شیر است، می‌تواند در انسان محدودکننده سرعت باشد (ارتباط بالینی ۷-۲۵).

دی-، اولیگو-، و پلی ساکاریدهایی که توسط α-آمیلاز و یا آنزیم‌های سطحی روده هیدرولیز نمی‌شوند، قابل جذب نیستند؛ لذا به قسمت پایینی مجرای روده، یعنی پایین ایلئوم می‌رسند که حاوی باکتری هستند. باکتری‌ها می‌توانند بسیاری از این کربوهیدرات‌های باقیمانده را مصرف کنند، زیرا بیش از انسان، انواع دی ساکاریدازها را دارند. منوساکاریدهای

جدول ۱۰-۲۵ • ساکاریدازهای موجود در غشاء سطحی روده باریک

محصول	سوبسترای طبیعی	ویژگی	آنزیم
Glucose	Amylose	α -(1 → 4)Glucose	exo-1,4- α -Glucosidase (glucoamylase)
Glucose	Isomaltose, α -dextrin	α -(1 → 6)Glucose	Oligo-1,6-glucosidase (isomaltase)
Glucose	Maltose, maltotriose	α -(1 → 4)Glucose	α -Glucosidase (maltase)
Glucose, fructose	Sucrose	α -Glucose	Sucrose- α -glucosidase (sucrase)
Glucose	Trehalose	α -(1 → 1)Glucose	α , α -Trehalase
Glucose, ceramide	Glucosylceramide	β -Glucose	β -Glucosidase
Glucose, galactose	Lactose	β -Galactose	β -Galactosidase (lactase)

حاصل از فعالیت آنزیم‌های باکتریایی عمدتاً توسط خود باکتری‌ها به طریق بی‌هوازی متابولیزه شده و تولید محصولاتی نظیر اسیدهای چرب زنجیر کوتاه، لاکتات، گاز هیدروژن (H_2)، متان (CH_4)، و دی‌اکسید کربن (CO_2) می‌کنند. وقتی این ترکیبات بیش از حد باشند، منجر به ترشح مایع، افزایش حرکت روده، و کرامپ (انقباض عضله) می‌شوند؛ این تغییرات ممکن است به دلیل افزایش فشار اسموتیک روده و انبساط روده و یا اثر محرک مستقیم محصولات تخریب باکتریایی بر روی مخاط روده باشند.

نفخ شکم که بعد از خوردن دانه‌های بقولانی (لوبیا، نخود و سویا) ایجاد می‌شود، به دلیل وجود اولیگوساکاریدهایی است که آنزیم‌های روده انسان قادر به هیدرولیز آنها نیستند. این دانه‌ها شکل تغییر یافته ساکارز را دارند که به آنها یک یا چند واحد گالاکتوز اتصال یافته است. پیوندهای گلیکوزیدی گالاکتوز با کونفیگوراسیون α می‌باشند که تنها توسط آنزیم‌های باکتریایی قابل تجزیه هستند. ساده‌ترین قند این خانواده، رافینوز است. ترهالوز دی‌ساکاریدی است که در قارچ‌های تازه یافت می‌شود و برای هضم نیاز به دی‌ساکاریداز اختصاصی ترهالاز دارد (جدول ۹-۲۵ را ببینید).

انتقال‌دهنده‌های مربوط به منوساکاریدها

منوساکاریدهای اصلی که در هضم دی- و پلی‌ساکاریدها تولید می‌شوند شامل D-گلوکز، D-گالاکتوز و D-فروکتوز می‌باشند. حداقل دو انتقال‌دهنده منوساکاریدی برداشت منوساکارید از مجرای روده را به داخل سلول‌های اپی‌تلیال پوشاننده کاتالیز می‌کند: (۱) یک هم‌انتقال‌دهنده Na^+ -منوساکارید (SGLT1) که برداشت فعال D-گلوکز و D-گالاکتوز را به داخل سلول‌ها وساطت می‌کند و (۲) یک انتقال‌دهنده منوساکاریدی تسهیلی غیروابسته به Na^+ با ویژگی برای D-فروکتوز (GLUT5) (ص ۶۶۵). انتقال‌دهنده منوساکاریدی تسهیلی دیگری (GLUT2) تمامی این سه منوساکارید را انتقال می‌دهد و در غشاء پلاسمایی مخالف مجرای قرار دارد. نقش فیزیولوژیکی GLUT2 در تسهیل خروج منوساکاریدها از سلول‌ها به داخل بخش‌های روده‌ای و مویرگی، و به موجب آن تکمیل

ازبافت بافتی ۷-۲۵

کمبود دی‌ساکاریداز

کمبود دی‌ساکاریدازهای روده‌ای در انسان نسبتاً شایع می‌باشد. کمبود می‌تواند به دلایل مختلف (نقص ژنتیکی، کاهش فیزیولوژیک همراه با افزایش سن، یا آسیب مخاط) در یک یا چند آنزیم وجود داشته باشد. بیشترین کمبود در آنزیم لاکتاز دیده می‌شود. کمبود کامل یا نسبی منجر به عدم تحمل شیر می‌شود. نتیجه کاهش هیدرولیز لاکتوز در قسمت فوقانی روده باریک، ناتوانی در جذب لاکتوز می‌باشد که بعداً برای تخمیر در اختیار باکتری‌های قسمت پایینی روده باریک قرار می‌گیرد. تخمیر باکتریایی همراه با تولید (انبساط روده‌ها و نفخ شکم) به همراه افزایش مواد دارای فعالیت اسموتیک و کشاندن آب به داخل مجرای روده (اسهال) می‌باشد. لاکتوز موجود در ماست قبلاً طی فرایند تخمیر تولید ماست، هیدرولیز شده است. لذا افراد مبتلا به عدم تحمل شیر، معمولاً ماست را بهتر از فرآورده‌های لبنی تخمیر نشده تحمل می‌کنند. لاکتاز برای هیدرولیز لاکتوز موجود در شیر قبل از مصرف، به صورت تجارتي وجود دارد.

جدول ۱۱-۲۵ • خصوصیات انتقال دهنده های گلوکز موجود در غشاء های پلاسمایی سلول های روده

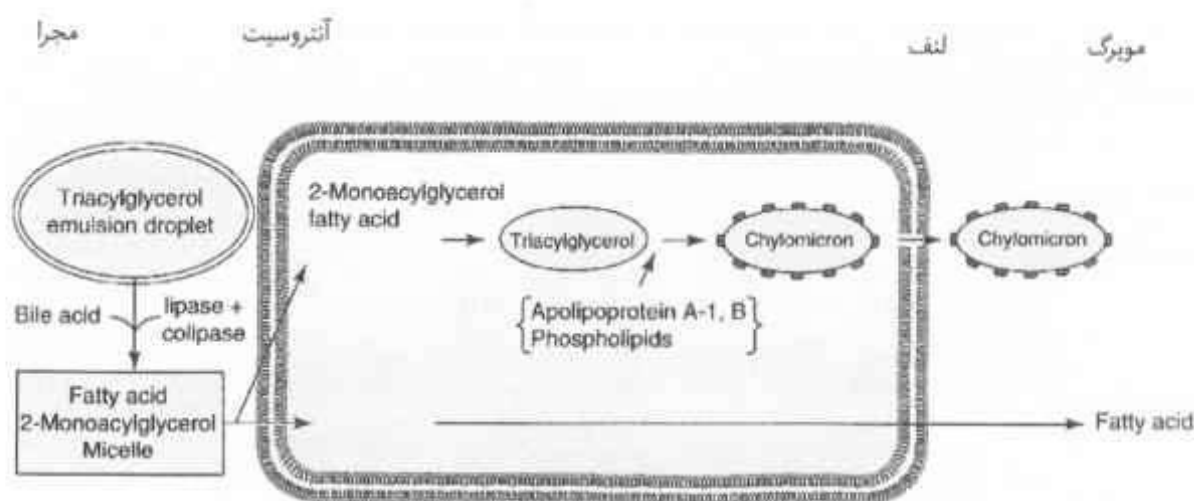
مشخصه	مجرای	مخالف - مجرای
نام	SLC5A1 (SGLT1)	SLC2A2 (GLUT2)
جرم زیر واحد (kDa)	۷۵	۵۷
اثر Na^+	هم انتقالی با Na^+	هیچی
سوبستراهای خوب	D-Glc, D-Gal,	D-Glc, D-Gal, D-Man,
	α -methyl-D-Glc	2-deoxy-D-Glc, D-Fru

فرایند جذب، می باشد (شکل ۲۵-۲۵). GLUT2 عضوی از یک خانواده GLUT با انتشار وسیع انتقال دهنده ها می باشد و در بافت هایی نظیر روده، کبد و کلیه وجود دارد که گلوکز را جذب یا تولید کرده و به داخل خون آزاد می کنند. خصوصیات SGLT1 روده ای و GLUT2 در جدول ۱۱-۲۵ با یکدیگر مقایسه شده اند.

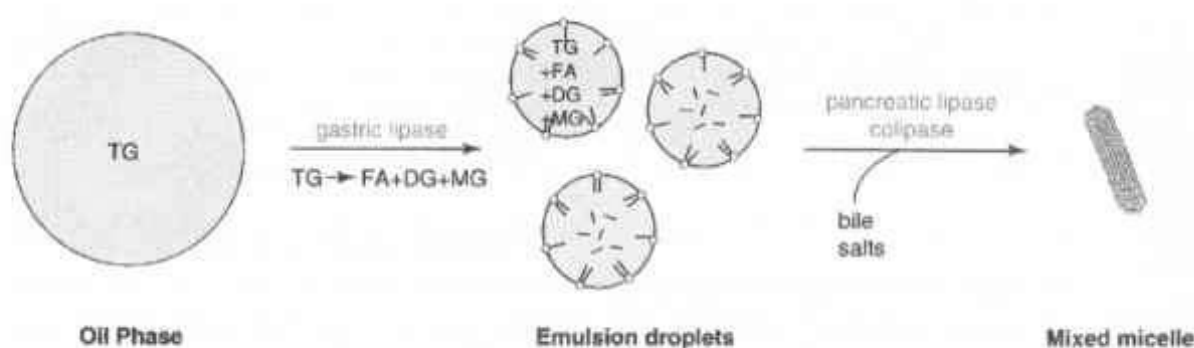
۶-۲۵ • هضم و جذب لیپیدها

برای هضم لیپیدها لازم است بر حلالیت آبی محدود آنها غلبه شود. یک انسان بالغ روزانه ۶۰ تا ۱۵۰ گرم لیپید می خورد. بیش از ۹۰٪ این میزان را تری آسید - گلیسرول ها تشکیل می دهند. بقیه شامل فسفولیپیدها، کلسترول، استرهای کلسترول، و اسیدهای چرب می باشند. به علاوه، روزانه حدود ۱ تا ۲ گرم کلسترول و ۷ تا ۲۲ گرم فسفاتیدیل کولین (لسیتین) توسط کبد ترشح و همراه با صفرا وارد روده باریک می شود. حلالیت ضعیف لیپیدها در آب، مشکلاتی را برای هضم آنها به وجود می آورد، زیرا این سوبستراها به راحتی در دسترس آنزیم های گوارشی موجود در فاز آبی قرار نمی گیرند. به علاوه، بیشتر محصولات هضم لیپیدها خودشان لیپیدهایی با حلالیت ضعیف در آب هستند، به طوری که تمایل به ایجاد تجمعاتی دارند که جذب مؤثر را کاهش می دهند. این مشکلات به دو طریق برطرف می شوند: (۱) تولید و ترشح ملکول های مؤثر بر سطح^۱ که ناحیه فصل مشترک^۲ بین فازهای آبی و لیپیدی را افزایش می دهد و (۲) «محلول سازی» لیپیدها توسط دترژنت ها. لذا تغییرات فیزیکی لیپیدها ذاتاً با تغییرات شیمیایی طی هضم و جذب مرتبط می شود.

حداقل پنج فاز هضم لیپیدها را می توان از یکدیگر تمایز داد (شکل ۲۷-۲۵): (۱) هیدرولیز تری آسید گلیسرول ها به اسیدهای چرب آزاد و منوآسید گلیسرول ها در داخل مجرای گوارشی؛ (۲) محلول سازی لیپیدها توسط دترژنت ها (اسیدهای صفراوی) و انتقال از مجرای روده به سمت سطح سلول های اپی تلیال پوشاننده؛ (۳) برداشت اسیدهای چرب آزاد و منوگلیسرول ها به داخل سلول اپی تلیال و سنتز تری آسید گلیسرول ها؛ (۴) بسته بندی



شکل ۲۷-۲۵ هضم و جذب لیپیدها.

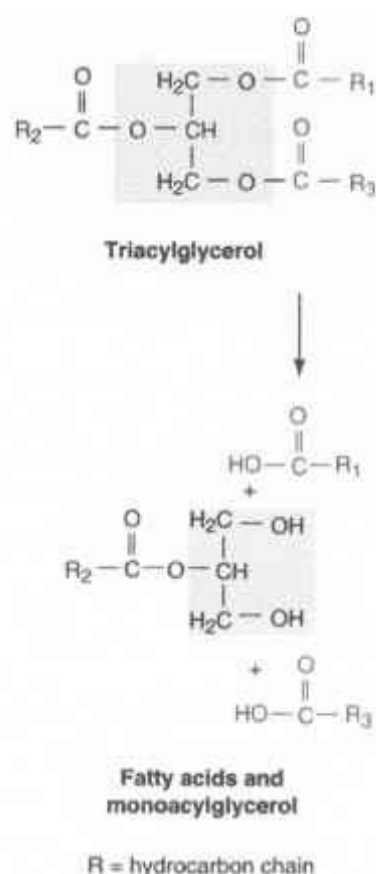


شکل ۲۸-۲۵ تغییر در وضعیت فیزیکی طی هضم تری‌آسیل‌گلیسرول. مخفف‌ها: TG، تری-آسیل‌گلیسرول؛ DG، دی‌آسیل‌گلیسرول؛ MG، مونوآسیل‌گلیسرول؛ FA، اسید چرب.

تری‌آسیل‌گلیسرول‌های تازه‌سنتز به داخل گلبول‌های غنی از لیپید، تحت عنوان شیلومیکرون؛ (۵) اگزوسیتوز شیلومیکرون‌ها از سلول‌های اپی‌تلیال روده به داخل لُنف.

لیپیدها توسط لیپازهای معده‌ای و پانکراتیک هضم می‌شوند

هیدرولیز تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها در معده با فعالیت لیپازهای زبانی و معده‌ای آغاز می‌شود. هضم معده‌ای می‌تواند تا ۳۰٪ هیدرولیز تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها را شامل شود. هرچند، به دلیل آنکه تری‌آسیل‌گلیسرول‌های خورده‌شده تولید قطرات لیپیدی با ناحیه فصل مشترک محدود برای جذب لیپازها می‌کنند، سرعت هیدرولیز پایین است. با این وجود، مقداری از ملکول‌های لیپاز جذب شده و تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها را به اسیدهای چرب و دی‌آسیل‌گلیسرول‌ها هیدرولیز می‌کنند (شکل ۲۸-۲۵) که یک ترکیب غیرقابل امتزاج با آب را به محصولات با گروه‌های قطبی و غیرقطبی تبدیل می‌کند. این محصولات دارای فعالیت سطحی، به‌طور خودبه‌خودی جذب فصل مشترک آب-لیپید شده و یک سطح آبدوست برای قطرات لیپیدی به وجود می‌آورند که نتیجه آن افزایش ناحیه فصل مشترک می‌باشد. در یک حجم ثابت فاز لیپیدی، هر افزایشی در ناحیه فصل مشترک منجر به پراکندگی فاز لیپیدی به قطرات کوچکتر (امولسیفیکاسیون) شده و محل‌های بیشتری را برای جذب ملکول‌های لیپاز فراهم می‌سازد. حرکات پرستالتیک و مخلوط‌کننده معده نیز به پراکندگی لیپیدها به قطرات کوچکتر کمک می‌کند. کیم معده‌ای که به داخل زوده آزاد می‌شود، عموماً حاوی تنها قطرات امولسیفیه با قطر کمتر از ۲ mm می‌باشد.



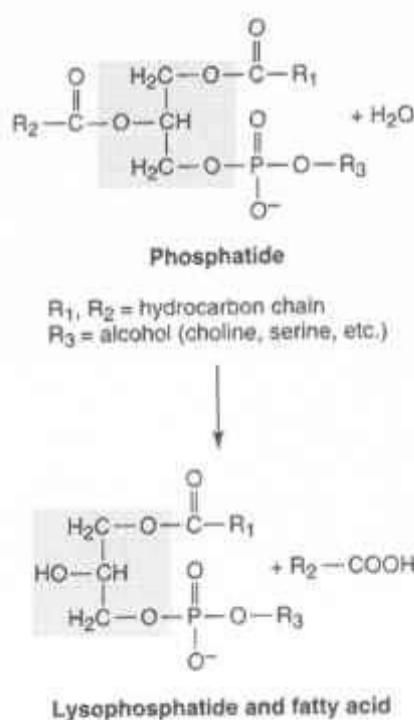
شکل ۲۵-۲۹ مکانیسم عمل لیپاز.

لیپاز پانکراس آنزیم اصلی برای هیدرولیز تری آسید گلیسرول است (شکل ۲۹-۲۵). این آنزیم استرها را در موقعیت α گلیسرول هیدرولیز کرده و اسیدهای چرب زنجیر بلند (بیش از ۱۰ اتم کربن) را ترجیح می‌دهد. محصولات شامل اسیدهای چرب آزاد و β -منوآسید گلیسرول‌ها می‌باشند. هیدرولیز در سطح مشترک آب-لیپید قطرات امولسیفیه یا میسل‌های اسید صفراوی انجام می‌شود (ص ۶۲۷). هرچند، اسیدهای صفراوی که در مجرای روده وجود دارند، مانع فعالیت لیپاز خالص می‌شوند که وجود یک وضعیت پیچیده‌تر را در داخل بدن نشان می‌دهد. شیره پانکراس حاوی پروتئین کوچکی (۱۲ kDa) است که به لیپاز و سطح میسلی اتصال یافته و مانع اثر مهاري اسیدهای صفراوی بر لیپاز می‌شود. این پروتئین را کولیپاز می‌نامند. این پروتئین به شکل پروکولیپاز ترشح شده و برای فعال شدن نیاز به برداشت یک دکاپتید از انتهای آمینو دارد. ارتباط بالینی ۸-۲۵ دو راهکار تجارتي برای کاهش جذب لیپیدها به عنوان راهی برای کاهش چاقی را شرح می‌دهد. شیره پانکراس همچنین یک لیپد استراز غیراختصاصی دارد که بر روی استرهای کلسترول، منوآسید گلیسرول‌ها یا استرهای لیپیدی دیگر، نظیر استرهای مربوط به ویتامین A با اسیدهای کربوکسیلیک، اثر می‌کند. برخلاف تری آسید گلیسرول لیپاز، این استراز برای فعالیت نیاز به اسیدهای صفراوی دارد.

فسفولیپیدها توسط فسفولیپازهای اختصاصی هیدرولیز می‌شوند. شیره پانکراس اختصاصاً غنی از پروفوسفولیپاز A_2 است (شکل ۳۰-۲۵). همانند سایر پروآنزیم‌های پانکراس، پروفوسفولیپاز A_2 توسط تریپسین فعال می‌شود. فسفولیپاز A_2 برای فعالیت نیاز به اسیدهای صفراوی دارد.

میسل‌های مربوط به اسیدهای صفراوی، لیپیدها را در هنگام هضم محلول می‌کنند

اسیدهای صفراوی دترژنت‌های بیولوژیکی هستند که توسط کبد سنتز شده و به صورت کونژوگ‌های گلیسین و تورین همراه با صفرا به داخل دوازدهه ترشح می‌شوند. در pH فیزیولوژیک، این ترکیبات یونیزه (آنیونی) هستند و به همین دلیل اغلب از واژه‌های اسیدهای صفراوی و املاح صفراوی به جای یکدیگر استفاده می‌شود (شکل ۳۱-۲۵). اسیدهای صفراوی به شکل قابل برگشت تولید تجمعاتی، تحت عنوان میسل (ص ۶۶۷)، می‌کنند که در غلظت‌های بالای ۲-۵ mM و مقادیر pH بالای pK (جدول ۱۲-۲۵)، از نظر ترمودینامیکی پایدار هستند. به عبارت دیگر، ملکول‌های اسید صفراوی موجود در میسل‌ها در تعادل با انواع موجود در محلول هستند. حداقل غلظت لازم یک اسید صفراوی برای ایجاد میسل، غلظت میسلی بحرانی می‌باشد (شکل ۳۲-۲۵). به عنوان یک ساختمان تعادلی، میسل‌ها به اندازه مشخص (برابر یا کمتر از ۴ nm) می‌رسند که بستگی به غلظت اسیدهای صفراوی و سایر لیپیدها دارد، ولی غیروابسته به نیروهای مکانیکی پراکنده‌سازی



شکل ۲۵-۳۰ مکانیسم عمل فسفولیپاز A_2 .



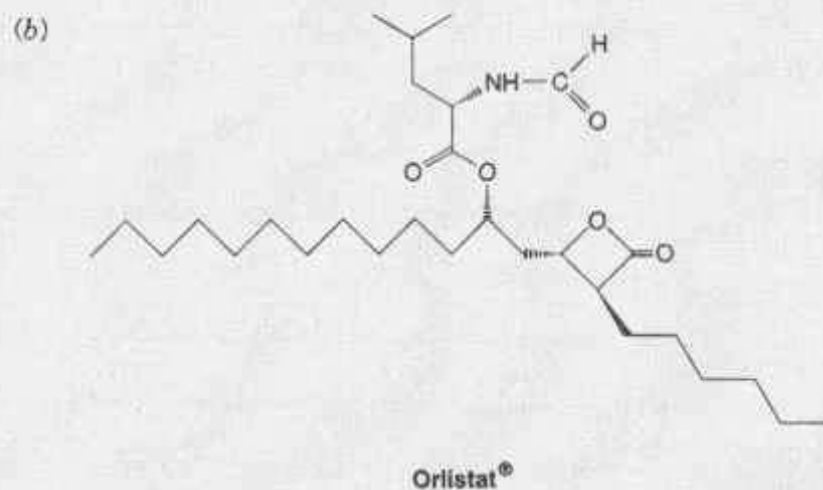
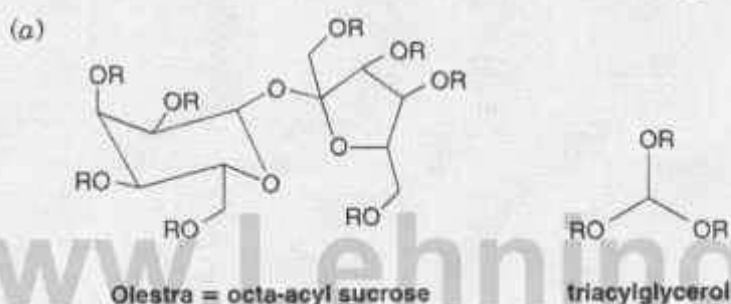
تداخلات دارویی برای جلوگیری از جذب چربی و چاقی

به دلیل فراوانی مواد غذایی، چاقی یکی از مشکلات اصلی جوامع امروزی است. لذا توجه به کاهش وزن فراگیر می باشد. برای این منظور از دو محصول تجاری استفاده می شود که عملکرد آنها براساس شناخت ما از جذب روده ای لیپیدها می باشد. اولسترایک لیپید تجاری است که با استریفیکاسیون اسیدهای چرب طبیعی با سوکروز، به جای گلیسرول، تولید می شود (شکل ۱۱). با اتصال کووالان شش تا هشت اسید چرب به سوکروز، مزه ترکیب حاصل همانند لیپیدهای غذایی خواهد بود، ولی این ترکیب قابل هیدرولیز نبوده و بدون تغییر دفع می شود.

لیپاز پانکراتیک آنزیم اصلی در هیدرولیز تری آسیل گلیسرول های غذایی و تولید اسیدهای چرب و گلیسرول قابل جذب می باشد. اورلیستات

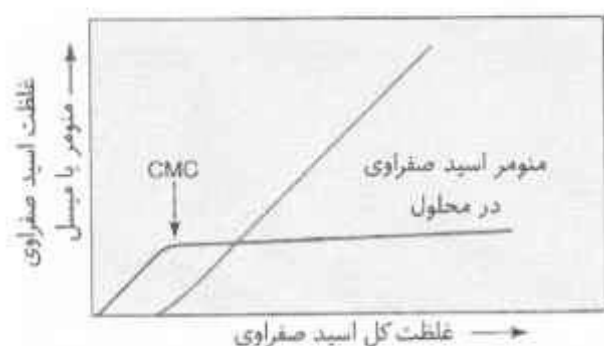
(شکل ۱۲) یک آنالوگ غیرقابل هیدرولیز نوعی تری آسیل گلیسرول و یک مهارکننده قوی لیپاز پانکراتیک است. خوردن اورلیستات سبب کاهش هضم و بنابراین جذب لیپیدی می شود. فواید این ترکیب از ترشح برخی ترکیبات لیپیدی و همچنین از آزادسازی یک هورمون (پپتید YY) در هنگام رسیدن لیپیدها به انتهای روده باریک و کولون) منشاء می گیرد. فرض بر این است که پپتید YY احساس سیری را افزایش داده و زمان عبور مواد غذایی در مجرای گوارش را کاهش می دهد.

اولسترا نشان تجاری Proctor and Gamble و اورلیستات نشان تجاری Roche, Basel Switzerland را دارد.

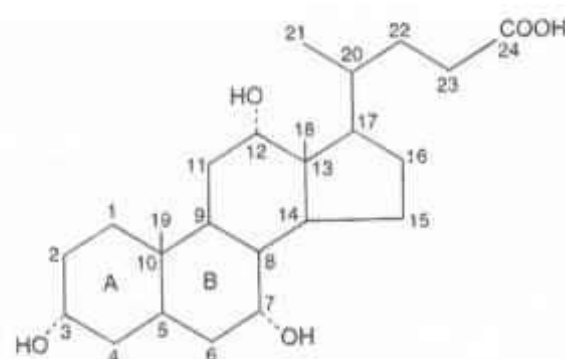


می باشد. اختلاف بین میسل ها و قطرات امولسیون در اولتراسانتریفوژ محتوای دوازدهه آشکار می شود: قطرات امولسیون به صورت یک لایه روغنی در بالا جمع می شوند، در حالی که میسل ها در فاز زیری شفاف یا قدری کدر می مانند.

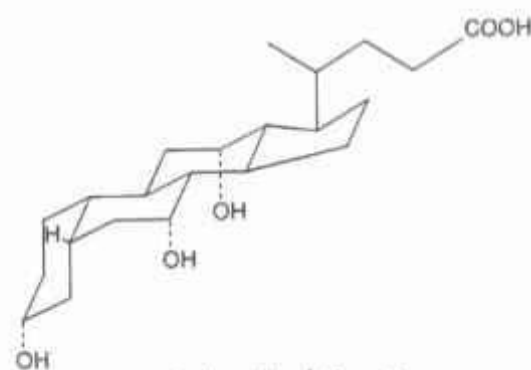
نیروهای اصلی که تشکیل میسل را مساعدت می کنند، حاصل پنهان سازی گروه های غیرقطبی آبگریز از آب و تعامل گروه های قطبی با ملکول های آب می باشد. اسیدهای صفراوی یک سیستم حلقوی ادغام شده دارند که از یک طرف آبگریز و از طرف دیگر آبدوست است



شکل ۲۵-۳۲ خصوصیات مربوط به حلالت اسیدهای صفراوی در محلول‌های آبی. مخفف: CMC، غلظت میسلی بحرانی.



Cholic acid



شیمی فضایی cholic acid

شکل ۲۵-۳۱ اسید کولیک، یک اسید صفراوی.

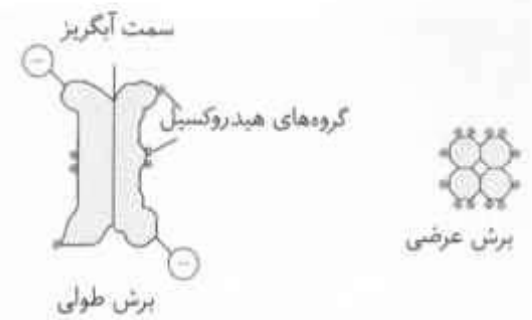
جدول ۲۵-۱۲ اثر کونژوگاسیون بر اسیدیته اسیدهای کولیک، داکسی کولیک، و کنوداکسی کولیک (کنیک)

Bile Acid	Ionized Group	pK _a
Unconjugated bile acids	—COO ⁻ of cholestanoic acid	≈ 5
Glycoconjugates	—COO ⁻ of glycine	≈ 3.7
Tauroconjugates	—SO ₃ ⁻ of taurine	≈ 1.5

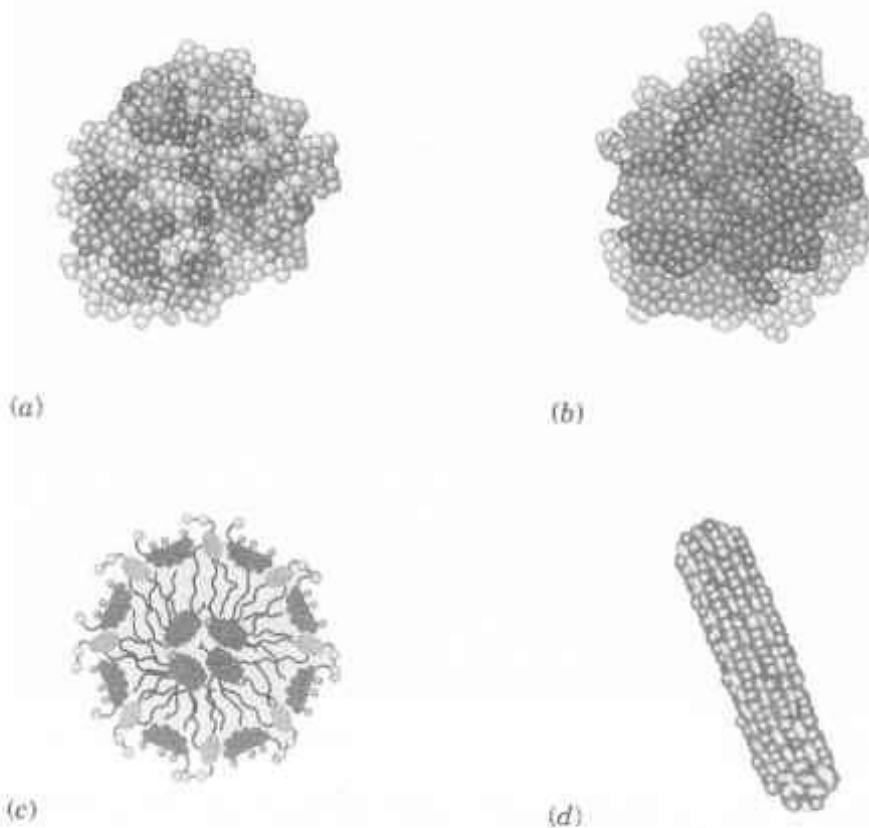
Primary	 Cholic	 Cholylglycine Chenylglycine Deoxycholylglycine
Secondary	 Deoxycholic	 Cholyltaurine Chenyltaurine Deoxycholyltaurine

و همچنین یک گروه سر شدیداً قطبی دارند. هندسه نواحی قطبی و غیرقطبی در اسیدهای صفراوی بسیار متفاوت از اسیدهای چرب یونیزه (صابون) یا فسفولیپیدها بوده و به همین

دلیل میسل آنها هندسه متفاوتی دارد. برای مثال، میسل های اسید چرب یا فسفولیپید کروی هستند، در حالی که میسل های اسیدهای صفراوی خالص «ساختمان های ساندویچی» را به وجود می آورند (شکل ۲۵-۳۳). میسل ها شامل انواعی که توسط اسیدهای صفراوی تولید می شوند، می توانند لیپیدهای دیگری نظیر فسفولیپیدها و اسیدهای چرب را محلول نموده و تولید میسل های «مخلوط» کنند. کبد اسیدهای صفراوی را همراه با فسفولیپیدها (اساساً فسفاتیدیل کولین) و کلسترول ترشح می کند. ساختمان این میسل های مخلوط اسیدهای صفراوی و فسفولیپیدها مشابه یک میله^۱ می باشد که در آن فسفولیپیدها به صورت شعاعی در طول این میله طوری آرایش یافته اند که گروه های قطبی آنها به سمت بیرون بوده و اسیدهای صفراوی به صورت یک گوه^۲ بین گروه های سر فسفولیپیدها قرار گرفته و گروه های قطبی آنها نیز به سمت یکدیگر می باشند. درپوش این میله ها شامل گروه های قطبی اسیدهای صفراوی و فسفولیپیدها بوده و با افزایش نسبت فسفولیپیدها به اسیدهای صفراوی، طول آنها افزایش می یابد (شکل ۲۵-۳۴). در داخل میسل های مخلوط اسید صفراوی-فسفولیپید، لیپیدهای دیگر نامحلول در آب، نظیر کلسترول، نیز می توانند قرار گرفته و بدین ترتیب «محلول شوند». محدودیت هایی برای مقادیر فسفولیپیدها و کلسترولی وجود دارد که می توانند توسط غلظت های فیزیولوژیکی اسیدهای صفراوی محلول شوند؛ فسفولیپیدهای اضافی تولید وزیکول های تک لایه کوچک (با قطر ۶۰-۲۰ nm) می کنند که می توانند کلسترول را در خود جای دهند. کلسترول اضافی که نمی تواند توسط میسل ها و وزیکول ها محلول شود، تمایل به خروج از محلول و کریستالیزاسیون دارد (ارتباط بالینی ۹-۲۵).



شکل ۲۵-۳۳ نمایش دیاگرامی یک میسل کولات سدیم.



(a)

(b)

(d)

شکل ۲۵-۳۴ ساختمان فرضی میسل های مخلوط اسید صفراوی-فسفاتیدیل کولین. (a) نگاه از خارج. (b) نگاه از داخل یک ساختمان تعادلی میسل مخلوط حاصل از شبیه سازی های دینامیک ملکولی. (c) دیاگرام برش عرض. (d) دیاگرام یک میسل میله-شکل. توجه داشته باشید که ملکول های فسفاتیدیل کولین به طور شعاعی با اسیدهای صفراوی آرایش می یابند که در بین آنها قرار می گیرند و بالا و پایین را نشان می دهند (مدل قشری شعاعی). با افزایش نسبت فسفولیپید به اسید صفراوی، طول میله افزایش می یابد. میسل های مخلوط می توانند اسیدهای چرب، منواسیل گلیسرول ها، و کلسترول را در خود جای دهند. رنگ ها: آبی روشن = گروه های سر فسفولیپیدی؛ آبی تیره = دم های فسفولیپیدی؛ قرمز = گروه های هیدروکسیل اسیدهای صفراوی؛ صورتی = گروه یونی اسید صفراوی؛ ارغوانی = قسمت آبگریز اسید صفراوی؛ و سبز = کلسترول.

1. Rod

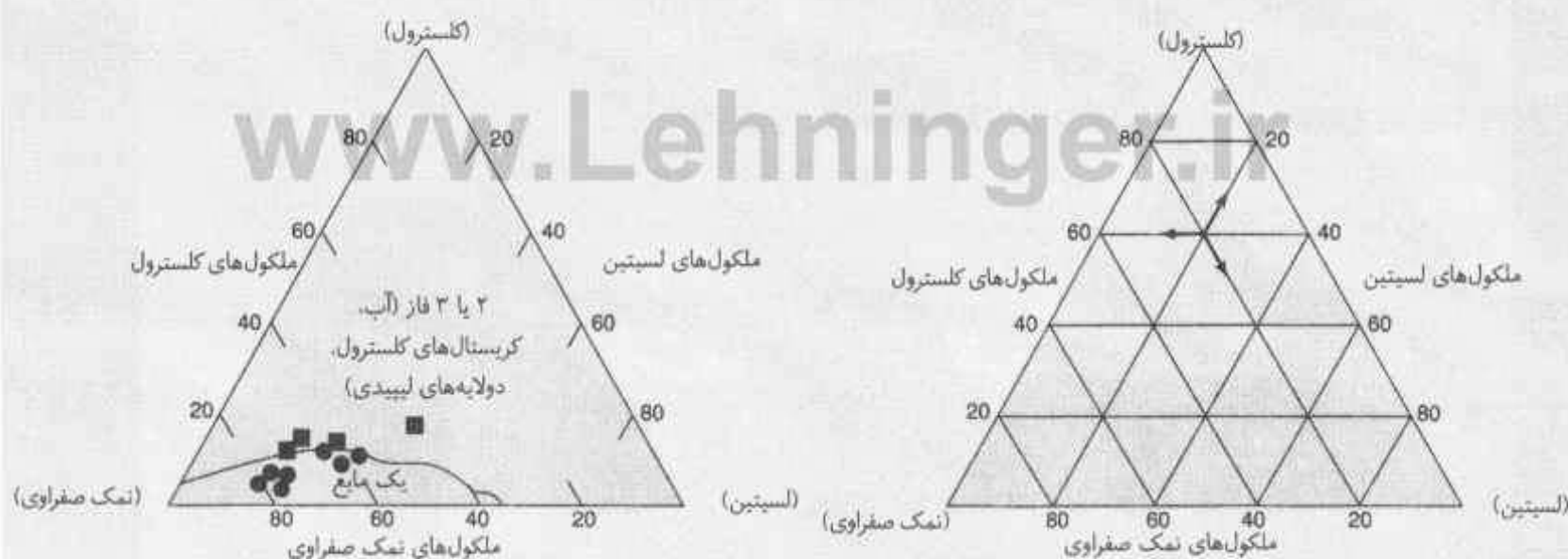
2. Wedge

سنگ‌های کلسترولی

می‌باشد. به علاوه، صفرا در این محل به دلیل جذب و آب و الکترولیت‌ها تغلیظ می‌شود. برای انحلال سنگ‌های صفراوی، املاح صفراوی کنوداکسی-کولات (=کنات، جدول ۱۲-۲۵) و ایزومر فضایی آن یعنی اورسوداکسی کولات (گروه ۷-هیدروکسی در موقعیت β) برای مصرف خوراکی در دسترس قرار دارند. خوردن این املاح منجر به افزایش مخزن و سرعت ترشح اسیدهای صفراوی توسط کبد و به موجب آن کاهش غلظت صفرا می‌شود که امکان حلالت کلسترول موجود در سنگ‌های صفراوی را فراهم می‌سازد.

تمایل به ترشح صفراوی فوق‌اشباع از کلسترول، ارثی بوده، در زنان بیش از مردان دیده می‌شود و همراه با چاقی است. همچنین به نظر می‌رسد فوق‌اشباع شدن تابعی از اندازه و ماهیت مخزن و سرعت ترشح اسیدهای صفراوی است.

کبد فسفولیپیدها، کلسترول و اسیدهای صفراوی را به داخل صفرا ترشح می‌کند. به دلیل محدودیت انحلال کلسترول، ترشح آن می‌تواند منجر به تولید سنگ‌های کلسترولی در کیسه صفرا شود. تولید سنگ یک رویداد نسبتاً شایع است، به طوری که تا ۲۰٪ ساکنین آمریکای شمالی طی دوران زندگی خود تولید سنگ می‌کنند. کلسترول در محلول‌های آبی نسبتاً نامحلول است. ولی می‌تواند در داخل میسل‌های مخلوط فسفولیپید-اسید صفراوی قرار گرفته و به موجب آن «محلول گردد» (شکل را ببینید). کبد می‌تواند تولید صفراوی کند که از نظر کلسترول، فوق‌اشباع می‌باشد. کلسترول اضافی تمایل به خروج از محلول و ایجاد کریستال را دارد. صفراوی فوق‌اشباع، لیتوژنیک یا سنگ‌ساز در نظر گرفته می‌شود. تولید سنگ معمولاً در کیسه صفرا، در مقایسه با مجاری صفراوی، تشکیل می‌شود، زیرا زمان تماس بین صفرا و هر نوع هسته کریستالیزاسیون، در داخل کیسه صفرا بیشتر



دی‌اگرام حالات فیزیکی مخلوط‌های ۹۰٪ آب و ۱۰٪ لیپید. این ۱۰٪ لیپید شامل اسیدهای صفراوی، فسفاتیدیل‌کولین (لستین)، و کلسترول هستند و مثلث تمامی نسبت‌های ممکن این سه جزء لیپیدی را نشان می‌دهد. هر نقطه در داخل مثلث با یک ترکیب از این سه جزء ارتباط دارد که به شکلی که نشان داده شده است می‌تواند از روی این گراف خوانده شود؛ هر نقطه در هر ضلع مربوط به یک ترکیب خاص شامل فقط دو جزء می‌باشد. مثلث سمت چپ حاوی ترکیب نمونه‌های صفرا از کیسه صفراوی بیماران فاقد سنگ (○ قرمز) و بیماران دارای سنگ‌های کلسترولی (□ آبی) است. ترکیب صفراوی سنگ‌ساز در خارج ناحیه «یک مایع» در گوشه سمت چپ قرار می‌گیرد.

در هنگام هضم تری‌آسیل‌گلیسرول، اسیدهای چرب آزاد و منوآسیل‌گلیسرول‌ها از سطح قطرات امولسیون چربی و میسل‌ها آزاد می‌شوند. برخلاف تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها که در آب نامحلول هستند، اسیدهای چرب آزاد و منوآسیل‌گلیسرول‌ها قدری در آب محلول می‌باشند و ملکول‌های موجود در سطح با انواع موجود در محلول و در میسل‌های اسیدهای صفراوی

به تعادل می‌رسند. لذا محصولات هیدرولیز تری‌آسیل‌گلیسرول دائماً از قطرات امولسیون به میسل‌ها انتقال داده می‌شوند (شکل ۲۸-۲۵ را ببینید).

میسل‌ها وسایل اصلی برای انتقال لیپیدها از مجرا به سطح مخاطی هستند که در آنجا جذب رخ می‌دهد. از آنجایی که لایه مایع موجود در نزدیکی سطح سلول، کمتر مخلوط است، مکانیسم اصلی عبور مواد حل‌شده از عرض این لایه مایع یکنواخت، انتشار در جهت شیب غلظتی می‌باشد. سرعت تحویل مواد حل‌شده در سطح سلول به واسطه انتشار، متناسب با اختلاف غلظت بین فاز حجیم مجرای و سطح سلول می‌باشد. انتشار مواد غذایی با حلالیت کم یا نامحلول از میان یک لایه یکنواخت مشکل‌ساز می‌شود، زیرا امکان رسیدن به شیب‌های غلظتی و سرعت تحویل منطقی وجود ندارد. افزایش سرعت در انتقال تقریباً متناسب با افزایش در غلظت مؤثر بوده و می‌تواند، براساس تفاوت حلالیت اسیدهای چرب به صورت میسل یا ملکول‌های مجزا در آب، تا بیش از ۱۰۰۰ برابر اسیدهای چربی که به صورت مجزا محلول شده‌اند، باشد. این ارتباط بین جریان و غلظت مؤثر وجود دارد، زیرا ثابت انتشار برای میسل‌ها تنها کمی کوچکتر از ملکول‌های لیپید موجود در محلول است. در غیاب اسیدهای صفراوی، جذب تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها کاملاً متوقف نمی‌شود، ولی کارایی به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد. جذب باقیمانده بستگی به حلالیت کم اسیدهای چرب آزاد و منوآسیل‌گلیسرول‌ها در آب دارد. لیپیدهایی که جذب نمی‌شوند، به قسمت‌های پایین‌تر روده رسیده و در این محل قسمت کوچکی از آن می‌تواند توسط باکتری‌ها متابولیزه گردد. با این وجود، بخش زیادی از لیپیدها جذب نشده و همراه با مدفوع دفع می‌گردد (اسهال چرب^۱).

میسل‌ها همچنین کلسترول و ویتامین‌های محلول در لیپید A، D، E و K را از میان لایه‌های مایع یکنواخت انتقال می‌دهند. ترشح اسیدهای صفراوی برای جذب آنها ضروری است.

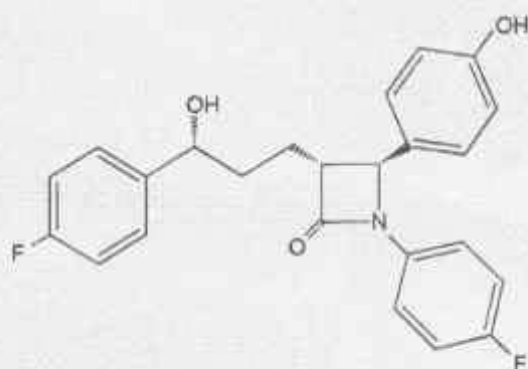
اکثر لیپیدهای جذب‌شده در داخل شیلومیکرون‌ها قرار داده می‌شوند
برداشت لیپیدها توسط سلول‌های اپی‌تلیال روده با انتشار از طریق غشاء پلاسمایی انجام می‌شود. به علاوه، برداشت اسیدهای چرب زنجیر بلند توسط یک انتقال‌دهنده (FTAP4 یا SLC27A4) تسهیل می‌شود. جذب اسیدهای چرب آزاد و منوآسیل‌گلیسرول‌ها که حلالیت کمی در آب دارند، واقعاً کامل می‌باشد. این میزان در مورد لیپیدهای نامحلول در آب، کارایی کمتری دارد. برای مثال، معمولاً روزانه تنها ۳۰ تا ۴۰٪ کلسترول غذایی جذب می‌شود (ارتباط بالینی ۱۰-۲۵).

در داخل سلول‌های اپی‌تلیال جذب‌کننده، سرنوشت اسیدهای چرب وابسته به طول زنجیر (شکل ۲۷-۲۵) می‌باشد. اسیدهای چرب با طول زنجیر کوتاه یا متوسط (برابر یا

1. Steatorrhea

جذب کلسترول

خذف - عملکرد در هر نیم - انتقال دهنده همراه با افزایش برداشت و مقادیر پلاسمایی استرول گیاهی سیتوسترول (فیتوسترولمی^۱ و سیتوسترولمی^۲) می باشد.



Structure of ezetimibe [(3R,4S)-1-(4-fluorophenyl)-3-[(3S)-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone].

از تیمیب در USA به نام ZETIA تجویز می شود که یک نام تجاری ثبت شده MSP Singapore Company LLC، می باشد و توسط Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals عرضه می شود.

1. Phytosterolemia

2. Sitosterolemia

جذب روده ای کلسترول غذایی و صفراوی از طریق سیستم انتقالی در عرض غشاء حاشیه بررسی و در داخل سلول های انجام می شود که به خوبی شناخته نشده است. به نظر می رسد پروتئین های گیرنده زیالهروب (SCARB1) و CD36، برداشت از طریق حاشیه بررسی را وساطت می کنند، در حالی که به نظر می رسد پروتئین نیمن - پیک C1- مانند (NPC1L1) در هدایت کلسترول به محل های داخل سلولی نقش دارد. ناتوان سازی NPC1L1 سبب کاهش جذب کلسترول تا بیش از ۷۰٪ می شود. مصرف داروی ازتیمیب (در اینجا ساختمان آن نشان داده شده است) همراه با استاتین ها برای کاهش مقادیر کلسترول سرمی توسط اداره داروی فدرال مورد تأیید قرار گرفته است. این دارو از روده برداشت شده و بعد از استریفیکاسیون با اسید گلوکورونیک در کبد، دوباره ترشح می شود. این شکل گلوکورونه یک مهارکننده قوی برداشت روده ای کلسترول است.

قسمتی از کلسترولی که توسط سلول ها برداشت می شود، توسط یک انتقال دهنده ABC (ص. ۶۷۲)، متشکل از دو نیم - انتقال دهنده (ABCG5 و ABCG8)، به مجرای روده برگردانده می شود. خارج سازی استرول ها توسط انتقال دهنده های ABC به خصوص برای رد استرول های گیاهی مهم است و به طور طبیعی استرول های گیاهی در سرم یافت نمی شوند. جهش های

کمتر از ۱۰ اتم کربن) بدون تغییر وارد خون ورید باب می شوند. اسیدهای چرب زنجیر بلند (با بیش از ۱۲ کربن) یا منوآسیل گلیسرول ها به یک پروتئین اتصال به اسید چرب سیتوزولی (FAB روده ای، FABP2) اتصال می یابند و به شبکه آندوپلاسمی انتقال داده می شوند که در این محل به تری آسیل گلیسرول ها تبدیل می گردند. گلیسرول مورد نیاز این فرایند از جذب ۲- منوآسیل گلیسرول و به میزان کمتر از گلوکز حاصل می شود. کلسترول توسط کلسترول آسیل ترانسفراز استریفیه می شود. تری آسیل گلیسرول های تازه سنتز و استرهای کلسترول، گلبول های لیپیدی را تشکیل می دهند که به داخل آنها فسفولیپیدها و آپولیپوپروتئین ها جذب می شوند. این گلبول ها را شیلومیکرون می نامند، زیرا قطر آنها می تواند به چند میکرومتر رسیده و از طریق عروق لنفاوی روده را ترک می کنند (شیل، لنف شیری است؛ این نام از chylos یونانی به معنی «شیره» گرفته شده است). شیلومیکرون ها در داخل مجرای شبکه آندوپلاسمی سنتز شده و سپس به دستگاه گلژی و از آنجا در داخل وزیکول به سمت غشاء مخالف مجرای می رود. شیلومیکرون ها از طریق ادغام این وزیکول ها با غشاء پلاسمایی، به داخل فضای خارج سلولی آزاد می شوند. نکته جالب این است که شیلومیکرون ها وارد فضای

آ-β - لیپوپروتئینی

آپولیپوپروتئین B (آپو B) یک جزء کلیدی لیپو-پروتئین ها است: یک واریانت ۴۸ kDa اسپالاس در سلول های اپی تلیال روده برای همایش شیلو-میکرون ها تولید می شود، در حالی که یک واریانت ۱۰۰ kDa آن برای تولید ذرات لیپوپروتئین با وزن مخصوص پایین (VLDL) توسط کبد مهم است. آپو B به عنوان یک پذیرنده تری آسید-گلیسرول های تازه سنتز عمل می کند که توسط پروتئین انتقالی تری گلیسرید میکروزومی انتقال داده می شوند. جهش هایی در ژن این آنزیم اخیر، اساس آ-β - لیپوپروتئینی است که با عدم وجود لیپوپروتئین های کبدی و روده ای مشخص می شود. در این حالت کلسترول فوق العاده پایین است. آ-β - لیپوپروتئینی همراه با سوء جذب شدید تری-آسید گلیسرول و ویتامین های محلول در لیپید (به-خصوص توکوفرول و ویتامین E) و تجمع آپو B در سلول های روده و کبد می باشد.

۱. جرم ملکولی آپو B48 برابر ۲۶۴,۰۰۰ می باشد. به صفحه ۹۷۳ مراجعه شود. مترجم
۲. جرم ملکولی آپو B100 برابر ۵۱۲,۰۰۰ می باشد. به صفحه ۹۷۳ مراجعه شود. مترجم

میرگی و ورید باب نمی شوند؛ در عوض از طریق عروق لنفاوی (یا مجاری شیری^۱) و مجرای توراسیک وارد سیستم وریدی عمومی می شوند. آپولیپوپروتئین های روده ای با A-1 و B48 مشخص می گردند (ارتباط بالینی ۱۱-۲۵)؛ اینها متفاوت از انواع کبدی دارای عملکرد مشابه هستند (ص ۹۷۵).

در حالی که اسیدهای چرب زنجیر متوسط مستقیماً از طریق خون وریدی به کبد می رسند، اسیدهای چرب زنجیر بلند قبل از تماس با کبد، ابتدا از طریق گردش خون عمومی در اختیار بافت چربی و عضله قرار می گیرند. سلول های چربی و عضلانی قسمت زیادی از این لیپیدهای غذایی را برای ذخیره سازی یا متابولیسم برداشت می کنند. با این بای پس کبدی، از تجمع بیش از حد لیپیدها در این عضو بعد از غذا جلوگیری می شود.

پردازش متفاوت اسیدهای چرب زنجیر متوسط و بلند توسط سلول های روده، می تواند سبب فراهم سازی مواد غذایی پرکالری به شکل اسیدهای چرب برای کبد شود. اسیدهای چرب زنجیر کوتاه و متوسط بو و طعم فاسد شدن را دارند و زیاد خوشمزه نیستند؛ هرچند تری آسید گلیسرول ها حاوی این اسیدهای چرب کاملاً خوشمزه بوده و می توان از آنها به عنوان قسمتی از رژیم غذایی استفاده نمود. اسیدهای چرب زنجیر کوتاه به طریق فیزیولوژیکی توسط باکتری ها از کربوهیدرات های باقیمانده، بخصوص در کولون، تولید می شوند.

۷-۲۵ • متابولیسم اسیدهای صفراوی**شیمی و سنتز اسیدهای صفراوی**

اسیدهای صفراوی در سلول های کبدی از کلسترول سنتز شده، سپس همراه با فسفولیپیدها به داخل صفرا ترشح و در روده توسط آنزیم های باکتریایی تغییر داده می شوند. اسیدهای صفراوی اولیه ای که توسط کبد سنتز می شوند شامل اسید کولیک و اسید کنوداکسی کولیک (کینیک^۲) می باشند. اسیدهای صفراوی ثانویه با احیاء باکتریایی در موقعیت ۷ ساختمان حلقه تولید می شوند که به ترتیب شامل داکسی کولات و لیتوکولات می باشند (ساختمان آنها را در شکل ۴۲-۱۸ ببینید).

اسیدهای صفراوی اولیه و ثانویه توسط روده (قسمت پایینی ایلئوم) به داخل خون ورید باب بازجذب، توسط سلول های کبدی برداشت و دوباره به داخل صفرا ترشح می شوند. در سلول های کبدی، اسیدهای صفراوی اولیه و همچنین ثانویه از طریق یک اتصال ایزوپتیدی، به گلیسین و تورین اتصال می یابند. این گلیکو و توروکونژوگ ها، اشکالی را تشکیل می دهند که به داخل صفرا ترشح می شوند. کونژوگاسیون برای تبدیل گروه اسیدی ضعیف کربوکسیل به یک گروه اسیدی تر و قطبی تر مهم است که یک میزان pK پایین تر دارد و در یک دامنه وسیع تر pH به صورت یونیزه می باشد (جدول ۱۲-۲۵). در مجرای روده و به واسطه هیدرولیز، کونژوگاسیون تا حدودی معکوس می شود.

1. Lacteals

2. Cheric

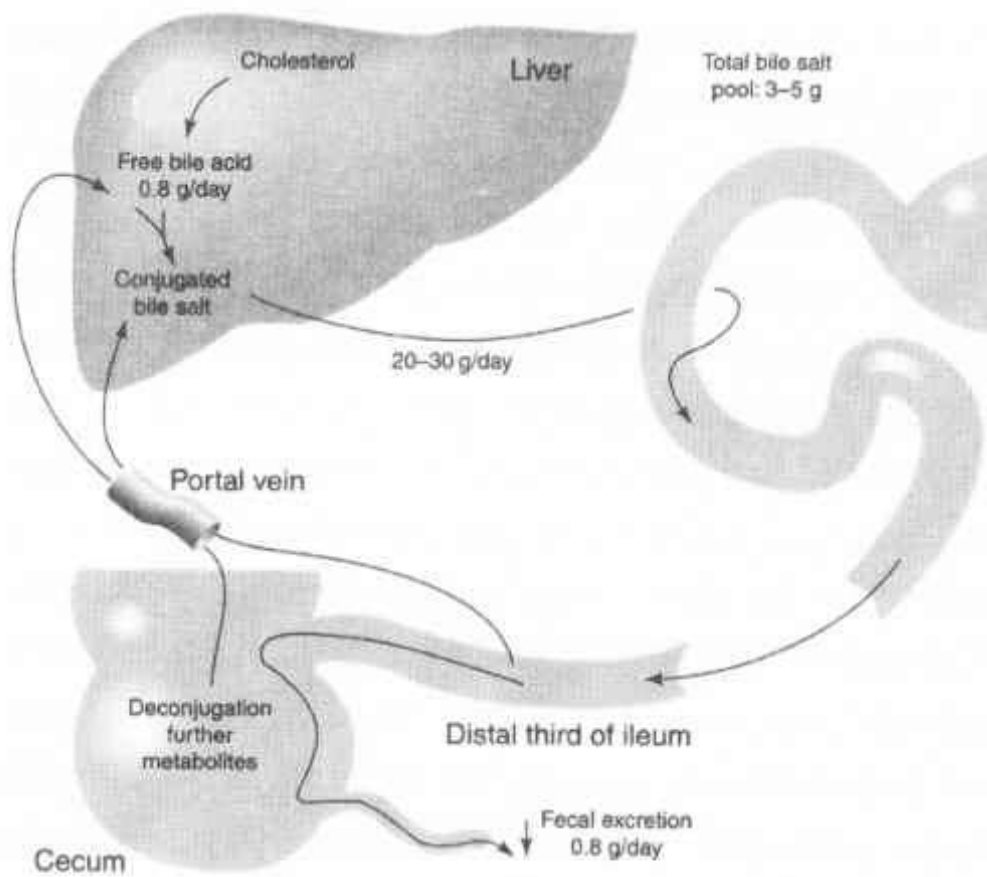
انتقال اسیدهای صفراوی

میزان کل اسیدهای صفراوی کونژوگه و غیرکونژوگه‌ای که هر روز در بالغین ترشح می‌شود، ۲۰ تا ۳۰ گرم می‌باشد. هرچند، مخزن بدن تنها ۳ تا ۵ گرم است. وجود یک مخزن کوچک یک مزیت است، زیرا اسیدهای صفراوی به واسطه خصوصیات دترژنتی خود مثلاً از طریق لیز سلول‌ها، در غلظت‌های بالا سمی هستند. لذا برای رسیدن به این میزان ترشح مشاهده شده، اسیدهای صفراوی توسط سلول‌های روده‌ای ایلئوم بازجذب شده، دوباره به کبد برگشته و روزانه ۴ تا ۱۰ بار ترشح می‌شوند. این ترشح و برداشت مجدد را گردش روده‌ای - کبدی گویند (شکل ۳۵-۲۵). باز جذب اسیدهای صفراوی کاملاً موثر است، زیرا در هر روز تنها ۰/۸ گرم اسید صفراوی از طریق مدفوع دفع می‌شود. مقادیر سرمی اسیدهای صفراوی به‌طور طبیعی براساس میزان بازجذب تغییر می‌کند و به همین دلیل در هنگام صرف غذا به بیشترین مقدار می‌رسد. کولات، داکسی کولات، کنوداکسی کولات و کونژوگه‌های آنها به شکل پیوسته در گردش روده‌ای - کبدی شرکت می‌کنند. برعکس، بیشتر اسید لیتوکولیک تولیدی توسط آنزیم‌های باکتریایی، در هنگام عبور بعدی از کبد، سولفات می‌شود. این استر سولفات اسید لیتوکولیک بازجذب نشده و به همین دلیل از طریق مدفوع دفع می‌گردد. انتقال‌دهنده‌هایی که گردش روده‌ای - کبدی اسیدهای صفراوی را وساطت می‌کنند، در شکل ۳۶-۲۵ نشان داده شده‌اند. جذب ایلئومی اسیدهای صفراوی به واسطه انتقال فعال ثانویه از طریق یک سیستم هم‌انتقالی اسید صفراوی Na^+ مجرای (انتقال‌دهنده رأسی وابسته به سدیم اسید صفراوی^۱، ASBT یا SLC10A2) با استوکیومتری ۲:۱ برای Na^+ به اسید صفراوی انجام می‌شود. اسیدهای صفراوی عمدتاً به واسطه تبادل با آنیون دیگری از طریق یک تعویض‌کننده آنیونی اختصاصی متشکل از دو محصول ژنی متفاوت ($\text{OST}\alpha$ $\text{OST}\beta$)، از سلول‌های روده وارد گردش خون می‌شوند. برداشت اسیدهای صفراوی از خون توسط سلول‌های کبدی غالباً به طریق هم‌انتقالی فعال ثانویه Na^+ - اسید صفراوی (پلی پپتید هم‌انتقالی Na^+ توروکولات^۲، NTCP یا SLC10A1) صورت می‌پذیرد. اسیدهای صفراوی غیرکونژوگه همچنین می‌توانند توسط خانواده‌ای از انتقال‌دهنده‌های آنیون آلی غیروابسته به Na^+ (SLC01A2، SLC01B1، SLC01B3، قبلاً SLC21) برداشت شوند. برعکس، ترشح اسیدهای صفراوی توسط سلول‌های کبدی از عرض غشاء پلاسمایی کانالیکولی به داخل صفرا، به طریق انتقال فعال اولیه (پمپ خارج‌سازی نمک صفراوی^۳، BSEP یا ABCB11، عضو دیگر انتقال‌دهنده‌های ABC؛ ص ۶۷۲) صورت می‌گیرد. فسفولیپیدها که به‌طور همزمان با اسیدهای صفراوی ترشح می‌شوند، توسط پمپ MDR2 (ABCB4) منتقل می‌گردند. برای رسیدن به غلظت‌های کل منطقی اسید صفراوی در داخل سلول‌ها و در پلازما که غلظت آزاد آنها برای جلوگیری از فعالیت دترژنتی پایین است، اسیدهای

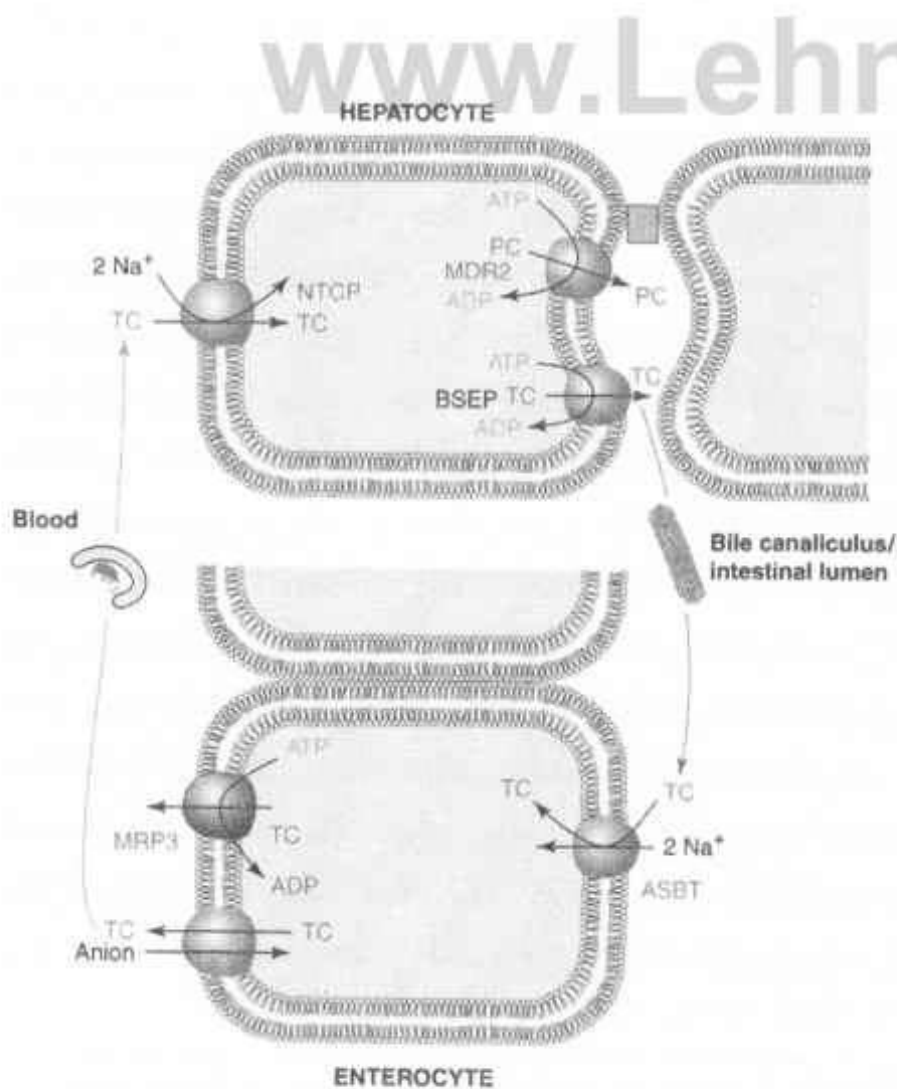
1. Apical sodium-dependent bile acid transporter

2. Na^+ taurocholate co-transporting polypeptide

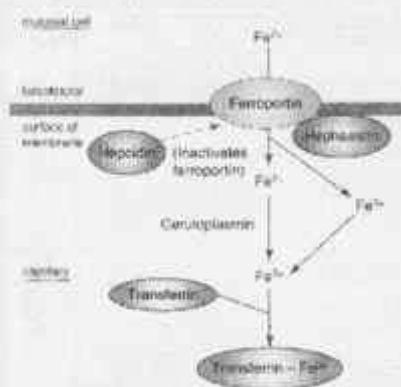
3. Bile Salt Export Pump



شکل ۲۵-۳۵ گردش کبدی- روده‌ای اسیدهای صفراوی.



شکل ۲۵-۳۶ انتقال‌دهنده‌هایی برای توروکولات (TC) و فسفاتیدیل کولین (PC) طی گردش کبدی- روده‌ای.



ویتامین ها و مواد معدنی: نیازها و فعالیت ها

- ۲۶-۱ • مقدمه ۱۴۱۰
- ۲۶-۲ • ارزیابی سوء تغذیه ۱۴۱۰
- ۲۶-۳ • میزان مصرف غذایی مرجع ۱۴۱۱
- ۲۶-۴ • ویتامین های محلول در چربی ۱۴۱۳
- ۲۶-۵ • ویتامین های محلول در آب ۱۴۲۶
- ۲۶-۶ • ویتامین های محلول در آب آزاد کننده انرژی ۱۴۲۷
- ۲۶-۷ • ویتامین های محلول در آب خونساز ۱۴۳۴
- ۲۶-۸ • سایر ویتامین های محلول در آب ۱۴۳۹
- ۲۶-۹ • مواد معدنی اصلی ۱۴۴۳
- ۲۶-۱۰ • مواد معدنی کمیاب ۱۴۴۵
- ۲۶-۱۱ • رژیم غذایی آمریکایی: واقعیت و فریب ۱۴۵۶
- ۲۶-۱۲ • ارزیابی وضعیت تغذیه ای در موارد بالینی ۱۴۵۷
- ۲۶-۱۳ • نوتری ژنومیک - آینده تغذیه ۱۴۵۸
- ارتباطات بالینی
- ۲۶-۱ • توصیه های تغذیه ای در فیبروز کیستیک ۱۴۱۶
- ۲۶-۲ • اوستئودیس تروفی کلیوی ۱۴۱۹
- ۲۶-۳ • ملاحظات تغذیه ای در نوزادان و اطفال ۱۴۲۷
- ۲۶-۴ • داروهای ضد تشنج و نیازهای ویتامین ۱۴۲۸
- ۲۶-۵ • ملاحظات تغذیه ای در الکلی ها ۱۴۲۹
- ۲۶-۶ • چند شکلی های ژنی و نیاز به اسید فولیک ۱۴۳۷
- ۲۶-۷ • نیازهای تغذیه ای افراد مسن ۱۴۴۰
- ۲۶-۸ • رژیم غذایی و بوکی استخوان ۱۴۴۵
- ۲۶-۹ • سرولوپلاسمین و متابولیسم آهن ۱۴۴۹
- ۲۶-۱۰ • هموکروماتوز ۱۴۵۱
- ۲۶-۱۱ • آزمایش های بالینی برای کم خونی فقر آهن و هموکروماتوز ۱۴۵۲
- ۲۶-۱۲ • بیماری های متابولیسم مس ۱۴۵۵

مفاهیم کلیدی

- مقادیر مصرف غذایی مرجع (DRIs) برآوردهای کمی از مصرف مواد غذایی هستند که برای طراحی و ارزیابی رژیم های غذایی مربوط به افراد سالم مورد استفاده قرار می گیرند. اغلب مرز باریکی بین کفایت و سمیت ریزمغذی ها وجود دارد.
- ویتامین A می تواند به اشکال مختلف وجود داشته باشد و می تواند به عنوان آنتی اکسیدان، دهنده گلیکوزیل، هورمون، یا جزء ضروری چرخه بینایی عمل کند.
- علاوه بر نقش در هموستاز کلسیم، ویتامین D رشد و تمایز سلولی، فرایندهای متابولیکی مهم و عملکرد ایمنی را تنظیم می کند.
- ویتامین E به اشکال متعددی وجود دارد و علاوه بر نقش خود به عنوان یک آنتی اکسیدان، از طریق مسیرهای پیام رسانی ردوکس بر روی بیان ژن نیز تأثیر می گذارد.
- ویتامین K برای فعالیت بیولوژیکی تعدادی از آنزیم های وابسته به کلسیم، به خصوص انواع درگیر در انعقاد خون و متابولیسم استخوان، ضروری است.

- فعالیت بیولوژیکی و علائم کمبود ویتامین های B به بهترین شکل براساس تبدیل آنها به کوآنزیم های مورد نیاز در فرایندهای متابولیکی کلیدی شناخته می شود.
- ویتامین C یک آنتی اکسیدان و یک کوفاکتور برای برخی اکسیدازهای با عمل مرکب می باشد و به جذب آهن کمک می کند.
- هر دو شکل کلسیم غذایی و استخوانی منابعی از کلسیم برای حفظ میزان
- کلسیم سرمی مورد نیاز برای فعالیت برخی آنزیم ها، انعقاد خون، انقباض عضلانی و فعالیت عصبی هستند.
- منیزیم برای انتقال عصبی-عضلانی و برای فعالیت های آنزیمی متعددی، به خصوص انواع نیازمند کمپلکس $ATP-Mg^{2+}$ ، ضروری می باشد.
- کمبود آهن سبب کم خونی و کاهش صلاحیت ایمنی می شود.

۱-۲۶ • مقدمه

رژیم غذایی ها^۱ نقش حیاتی را در متابولیسم انسانی ایفاء می کنند، زیرا در تقریباً هر مسیر واکنش بیوشیمیایی شرکت دارند. هرچند، علم تغذیه نه تنها به بیوشیمی مواد غذایی، بلکه همچنین به وجود مقادیر کافی آنها در مواد غذایی ارتباط دارد. بدون شک رژیم غذایی آمریکایی بهترین رژیم است که تاکنون وجود داشته است. در حال حاضر، منابع غذایی رایج ما انواع متعددی از غذاها را در طی سال فراهم می کنند و بیماری های حاصل از کمبود غذایی در پزشکی کمیاب شده است. با این وجود رژیم غذایی ما دور از حالت مطلوب است. براساس یک ضرب المثل قدیمی، ما می توانیم هر چیزی را که برای یک رژیم غذایی متعادل لازم داریم، به دست آوریم. متأسفانه، بسیاری از آمریکایی ها رژیم غذایی متعادلی ندارند. غذاهای دارای ارزش کالری بالا^۲ و ارزش غذایی پایین^۳ (اغلب تحت عنوان کالری های خالی^۴ یا غذای بی ارزش^۵ نامیده می شوند)، فراوان و معروف هستند و وضعیت تغذیه ای ما از این انتخاب های غذایی آسیب می بیند. لذا واضح است نه آگاهی از خطر و نه رضایت مندی تنظیم شده می باشد. مهم است بدانیم که چگونه می توانیم کفایت رژیم غذایی خود را ارزیابی کنیم.

۲-۲۶ • ارزیابی سوء تغذیه

سه معیار برای اندازه گیری سوء تغذیه^۶ وجود دارد که به ترتیب دقت^۷ آنها افزایش می یابد. ۱. مطالعات خوردن رژیم غذایی^۸، معمولاً براساس یک فراخوانی ۲۴ ساعته^۹، کمترین دقت را دارند. فراخوانی های ۲۴ ساعته سبب برآورد بیش از حد تعداد افراد دچار کمبود غذایی می شود. به علاوه، مصرف غذایی ضعیف به تنهایی معمولاً مشکلی در این کشور نیست، مگر این که شرایط با افزایش نیاز پیچیده شود. ۲. آزمون های بیوشیمیایی، مستقیم یا غیرمستقیم، نشانگرهای مفیدتری برای وضعیت غذایی هستند. در بهترین حالت، این آزمون ها کمبودهای تغذیه ای تحت بالینی را نشان می دهند که می توان آنها را قبل از ظهور بیماری مربوط به کمبود، درمان نمود. هرچند، تمامی آزمون های بیوشیمیایی اعتبار یکسانی ندارد، واقعیت تأسف باری که به خوبی مورد

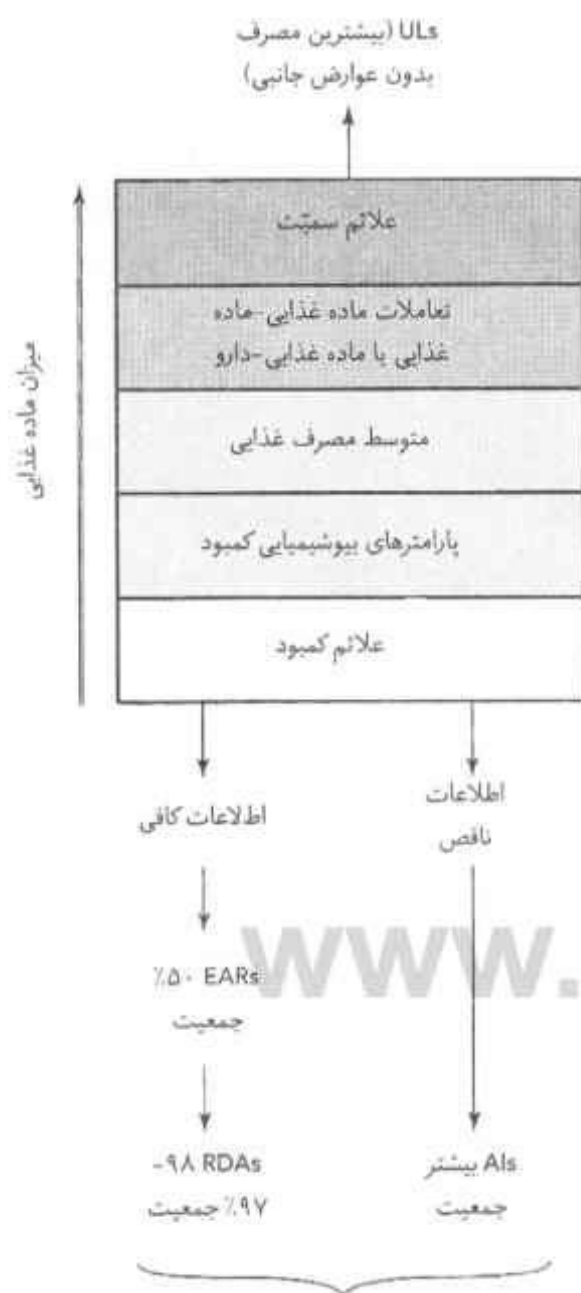
1. Micronutrients
6. Malnutrition

2. High caloric density
7. Stringent

3. Low nutrient density
8. Dietary intake studies

4. Empty calories
9. 24-h Recal

5. Junk food



شکل ۱-۲۶ مقادیر مرجع مصارف غذایی. نمایش شماتیکی از ارتباط بین EAR (نیاز متوسط برآورد شده، میزان ماده غذایی برآورد شده برای رفع نیازهای ۵۰٪ یک گروه جمعیتی)، RDA (میزان ماده غذایی توصیه شده مجاز، میزان ماده غذایی که برای رفع نیازهای ۹۸-۹۷٪ یک گروه جمعیتی برآورد شده است)، AI (مصرف کافی، میزان ماده غذایی برآورد شده برای رفع نیاز اکثر افراد یک گروه جمعیتی)، DRI (مصرف غذایی مرجع، برحسب ماده غذایی، یا RDA یا AI)، و UL (میزان مصرف بالایی قابل تحمل، بیشترین میزان مصرف ماده غذایی که احتمالاً خطری برای سلامتی تقریباً تمامی افراد یک جمعیت عمومی ندارد).

شناسایی قرار نگرفته است. لازم است تفسیر تغییراتی که به واسطه استرس در پارامترهای بیوشیمیایی ایجاد شده‌اند، با دقت انجام شود. در شرایط استرس، مثل بیماری، آسیب، و بارداری، توزیع مواد متعدد غذایی در بدن تغییر قابل توجهی پیدا می‌کند. کاهش میزان ماده غذایی در یک بافت (معمولاً خون) لزوماً نشانه کمبود یا افزایش نیاز نمی‌باشد. این وضعیت تنها می‌تواند انعکاسی از تنظیم متابولیکی طبیعی در برابر استرس باشد.

۳. دقیق‌ترین معیار ظهور علائم بالینی می‌باشد. هرچند بهتر است که قبل از ظهور علائم، اقدام تداخلی انجام شود.

یک سؤال باقی می‌ماند: تفسیر ممیزی‌های غذایی^۱ و آزمون‌های بیوشیمیایی باید چگونه باشد تا نیاز به مداخله تغذیه‌ای را نشان دهند؟ ممیزی‌های غذایی به ندرت نشانگر معتبری از سوء تغذیه عمومی هستند، مگر اینکه متوسط خوردن یک گروه جمعیتی به میزان قابل توجهی کمتر از نیاز متوسط برآورد شده^۲ (EAR) برای یک یا چند ماده غذایی باشد. هرچند، با نگاه به درصد افراد موجود در یک گروه جمعیتی که مصرف کمتر از حد مطلوب دارند، شناسایی گروه‌های جمعیتی خطر-بالا که می‌بایست به‌طور دقیق‌تری زیر نظر گرفته شوند، ممکن می‌باشد. آزمون‌های بیوشیمیایی می‌توانند به‌طور قطعی موارد تحت بالینی سوء تغذیه‌ای را شناسایی کنند که در آنها مداخله تغذیه‌ای مورد نظر می‌باشد، به شرطی که (۱) اعتبار آزمون نشان داده شده باشد، (۲) کمبود را بتوان با آزمون دیگری مورد تصدیق قرار داد، و (۳) هیچ وضعیت استرسی غیر معمولی وجود نداشته باشد که احتمالاً بر روی توزیع ریزمغذی‌ها تأثیر گذاشته باشد. در ارزیابی وضعیت تغذیه‌ای، آگاهی از گروه‌های جمعیتی در خطر، قابل اعتمادترین آزمون‌های بیوشیمیایی برای پایش وضعیت تغذیه‌ای و علائم کمبود مهم می‌باشد.

۳-۲۶ • میزان مصرف غذایی مرجع

مقادیر مصرف غذایی مرجع^۳ (DRIs) برآوردهای کمی مورد استفاده برای طراحی و ارزیابی رژیم‌های غذایی جهت افراد سالم می‌باشند که برحسب ماده مغذی، به صورت RDAs یا AIs مورد اشاره قرار می‌گیرند (شکل ۱-۲۶). در ارزیابی استانداردهای کمی برای مصرف مواد غذایی، هیئت غذا و تغذیه انجمن پژوهش ملی^۴ میزان مواد غذایی و اجزاء غذا مورد نیاز برای پیشگیری از بیماری‌های کمبود و، در جایی که اطلاعات قطعی هستند، برای تسریع سلامت مطلوب، را در نظر گرفته است. اولین مرحله تعیین نیاز متوسط برآورد شده (EAR) می‌باشد که خود میزان ماده غذایی برآورد شده برای رفع نیاز غذایی نیمی از افراد سالم یک گروه سنی و جنسی است. میزان مواد غذایی توصیه شده مجاز^۵ (RDA) معمولاً دو انحراف معیار بالاتر از EAR تنظیم شده و اشاره به میزان

1. Dietary surveys

4. Food and Nutrition Board of the National Research Council

2. Estimated Average Requirement

5. Recommended Dietary Allowance

3. Dietary Reference Intakes

مصرف غذایی دارد که برای رفع نیاز غذایی تقریباً تمامی (۹۷-۹۹٪) افراد سالم یک گروه مورد نیاز می باشد. در صورتی که یک ماده غذایی ضروری باشد، ولی اطلاعات تجربی برای تعیین EAR کافی نباشد، از مصرف کافی^۱ (AI) به جای RDA استفاده می شود. معتقدند AI نیاز تمامی افراد یک گروه را برطرف می کند، ولی عدم اطمینان مربوط به اطلاعات، مانع از آن می شود که بتوان با اطمینان درصد افرادی را مشخص نمود که با این مصرف تحت پوشش قرار می گیرند. اغلب AIها براساس برآورد میزان مصرف ماده غذایی توسط گروهی از افراد می باشد. برای مثال، AIs اطفال کم سن اغلب براساس متوسط مصرف غذایی روزانه ای می باشد که توسط شیر انسان برای اطفال سالم دوره - کامل که منحصراً از شیر مادر تغذیه می کنند، تأمین می گردد. بالاخره، هیئت غذا و تغذیه یک میزان مصرف بالای قابل تحمل^۲ (UL) را برای اکثر مغذی ها تنظیم می کند. UL به صورت بالاترین سطح مصرف غذایی روزانه تعریف می شود که احتمالاً خطر ایجاد عوارض جانبی را در تقریباً تمامی افراد موجود در جمعیت عمومی ندارد. AIs، RDAs و ULs برای استفاده در طراحی و ارزیابی رژیم های غذایی افراد ارائه شده اند. ارائه EAR برای استفاده در تنظیم اهداف مرتبط با مصرف غذایی و ارزیابی شیوع مصرف ناکافی در یک گروه جمعیتی می باشد.

در مورد مواد غذایی که همراه با بیماری های کمبودی قابل توجه هستند، برای مثال ویتامین C و آسکوربوت، این تعیین مقادیر نسبتاً ساده می باشد. در موارد دیگری نظیر اشباع بافتی یا محاسبات حاصل از مطالعات حیوانی، لازم است از معیارهای غیرمستقیم تر استفاده شود. هیئت غذا و تغذیه به طور طبیعی هر ۶ تا ۱۰ سال اطلاعات موجود را مورد ارزیابی قرار داده و توصیه هایی خود را به روز می کند.

DRI یک راهنمای عمومی خوب در ارزیابی کفایت غذایی یک فرد می باشد. هرچند، DRI محدودیت هایی را دارد.

۱. DRI برای رفع نیاز افراد سالم طراحی شده اند و نیازهای خاص حاصل از عفونت،

ناهنجاری های متابولیکی یا بیماری های مزمن را مورد توجه قرار نمی دهد.

۲. از آنجایی که شناخت حاضر ما از نیازهای تغذیه ای ناقص است، ممکن است

نیازهای تغذیه ای ناشناخته ای وجود داشته باشند. برای رفع این نیازها لازم است

DRI از یک انتخاب متنوع مواد غذایی ممکن استفاده کند. هیچ غذایی نمی تواند

کامل در نظر گرفته شود، حتی اگر DRI تمامی مواد غذایی شناخته شده را برطرف

کند. این موضوع، به خصوص به دلیل غنی سازی مواد غذایی که در غیر این صورت

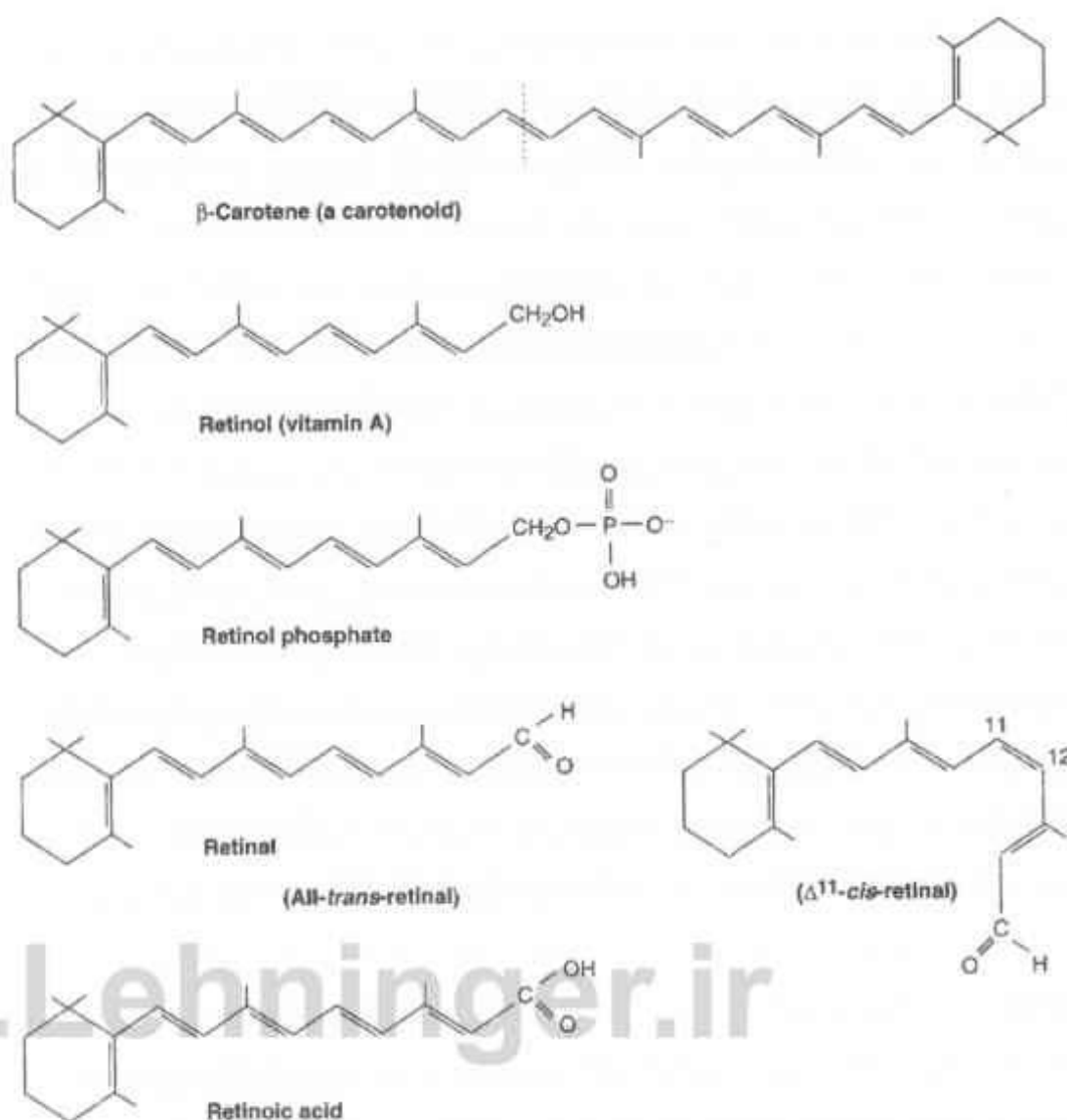
ارزش غذایی پایینی دارند، مهم می باشد.

۳. همان طور که اخیراً فرموله شده است، DRI ممکن است میزان «مطلوب» هر ماده

غذایی را تعریف نکند، زیرا تعریف مقادیر مطلوب مشکل می باشد. از آنجایی که

1. Adequate intake

2. Tolerable Upper Intake Level



شکل ۲-۲۶ ساختمان ویتامین A و ترکیبات وابسته.

اطلاعات نشان می‌دهند که مصرف مطلوب برای ریزمغذی‌ها ممکن است سبب کاهش بیماری قلبی و خطر سرطان شوند، اخیراً DRIs این مواد مغذی قدری افزایش یافته است؛ هرچند برخی کارشناسان احساس می‌کنند که DRIs رایج ممکن است برای تسریع سلامت مطلوب کافی باشند.

۴-۲۶ • ویتامین‌های محلول در چربی

ویتامین A از کارتنوئیدهای گیاهی مشتق می‌شود

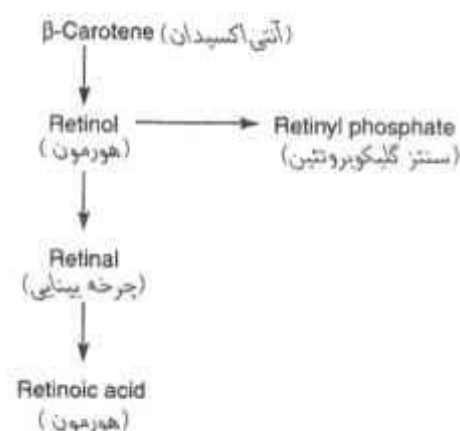
اشکال فعال ویتامین A شامل رتینول، رتینال (رتینالدئید) و اسید رتینوئیک هستند. پیش-سازهای اینها، تحت عنوان کارتنوئیدها، توسط گیاهان سنتز می‌شوند (شکل ۲-۲۶) که برخی از آنها به رتینول تجزیه و در کبد به صورت پالمیتات رتینول ذخیره می‌گردند. جگر، زرده تخم مرغ و شیر کامل منابع خوبی برای رتینول هستند. سبزیجات سبز تیره و زرد عموماً منابع خوبی از کارتنوئیدها هستند. تبدیل کارتنوئیدها به رتینول تقریباً ۱۰۰٪ می‌باشد، به

طوری که قدرت ویتامین A مواد غذایی مختلف برحسب میلی گرم در روز معادل فعالیت رتینول بیان می شود (۱ RAE برابر ۱ μg رتینول، ۱۲ μg β -کاروتن و ۲۴ μg α -کاروتن یا β -کرپتوگزانتین^۱ می باشد). کارتنوئیدها منابع اصلی ویتامین A در رژیم غذایی آمریکایی است، زیرا می تواند به رتینول شکسته شده و به سایر متابولیت های ویتامین A در بدن تبدیل گردد (شکل ۲-۲۶). همچنین کارتنوئیدها به عنوان آنتی اکسیدان عمل می کنند، هرچند ممکن است فعالیت های متابولیکی دیگری را نیز داشته باشند.

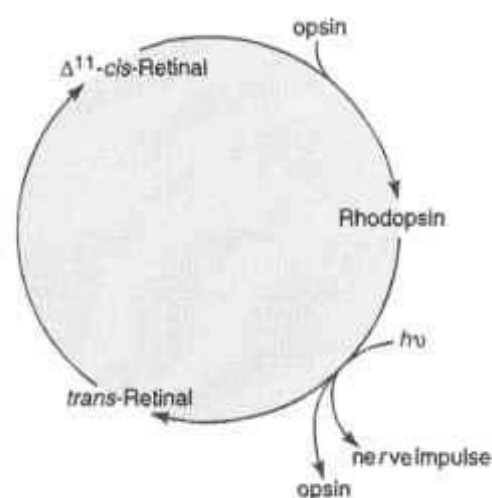
طی سال های اخیر است. بیوشیمی ویتامین A به خوبی شناخته شده است (شکل ۲۶-۳). β -کاروتن و برخی کارتنوئیدهای دیگر نقش مهمی را به عنوان آنتی اکسیدان بازی می کنند. در فشارهای پایین اکسیژن که در بدن وجود دارد، β -کاروتن یک آنتی اکسیدان بسیار مؤثر است و ممکن است خطر سرطان هایی را کاهش دهد که توسط رادیکال های آزاد و سایر اکسیدان های قوی آغاز می گردند. مطالعات اپیدمیولوژیکی مطرح می کنند که β -کاروتن غذایی کافی ممکن است در کاهش خطر سرطان ریه، به خصوص در افراد سیگاری، مهم باشد. هرچند، β -کاروتن مکمل هیچ نوع سود قابل جستجویی را به وجود نیاورده و در چندین مطالعه آینده نگر چندمرکزی، ممکن است حتی سبب افزایش خطر سرطان در افراد سیگاری شده باشد. این موضوع خطر توصیه های غذایی در مطالعات اپیدمیولوژیکی تنها را نشان می دهد.

رتینول به رتینیل فسفات تبدیل می شود که به نظر می رسد به عنوان یک دهنده گلیکوزیل در سنتز برخی گلیکوپروتئین ها و موکوپلی ساکاریدها شرکت می کند که این عمل بسیار شبیه عمل دولیکول فسفات (ص ۸۹۲) می باشد. این فعالیت برای سنتز گلیکوپروتئین هایی لازم است که خود برای تنظیم رشد طبیعی و ترشح موکوس لازم است. اسید رتینوئیک به گیرنده های اسید رتینوئیک^۱ (RARs) و گیرنده های رتینوئید^۲ X (RXRs) اتصال می یابد؛ سپس کمپلکس حاصل با اتصال به DNA سنتز پروتئین های درگیر در تنظیم رشد و تمایز سلولی را تعدیل می کند. لذا آن را می توان همانند یک هورمون استروئیدی در تنظیم رشد و تمایز در نظر گرفت.

به شکل Δ^11 -سیس-رتینال، ویتامین A به صورت برگشت پذیر به پروتئین های بینایی (آپسین ها) اتصال می یابد. وقتی نور به شبکه برخورد می کند، چندین تغییر بیوشیمیایی پیچیده رخ داده که نتیجه آن تولید یک موج عصبی، تبدیل ۱۱-سیس-رتینال به همه-ترانس-رتینال، و جدایی آن از پروتئین بینایی می باشد (ص ۱۲۷۷). برای تولید مجدد رنگدانه های بینایی وظیفه دار، نیاز به ایزومریزاسیون همه-ترانس به شکل Δ^11 -سیس است (شکل ۴-۲۶). علاوه بر نقش مستقیم ویتامین A در چرخه بینایی، مطالعات بالینی مطرح می کنند که کارتنوئیدهای لوتئین و زیگزانتین^۴ خطر دژنراسیون عضلانی را کاهش می دهند. براساس شناختی که از مکانیسم های عمل ویتامین A وجود دارد، اثرات بیولوژیکی



شکل ۲۶-۳ متابولیسم و عملکرد ویتامین A



شکل ۲۶-۴ نقش ویتامین A در بینایی

1. β -Cryptoxanthine

2. Retinoic acid receptors

3. Retinoid X receptors

4. Zeaxanthine

آن را می‌توان به راحتی درک نمود. برای مثال، رتینیل فسفات برای سنتز گلیکوپروتئین‌ها (یک جزء مهم موکوس) لازم می‌باشد و کمبود ترشح موکوس منجر به خشکی بافت‌های اپی‌تلیالی می‌شود. رتینول و یا اسید رتینوئیک سنتز کراتین را کاهش می‌دهند و سنتز زیادی کراتین سبب می‌شود تا سطح اپی‌تلیوم طبیعی نرم و مرطوب به یک سطح کراتینه‌شده شاخی تبدیل گردد. لذا ویتامین A برای حفظ بافت اپی‌تلیال سالم لازم است. به علاوه، رتینول و یا اسید رتینوئیک برای سنتز ترانسفرین به عنوان پروتئین انتقالی آهن لازم می‌باشد. بنابراین، کمبود آهن می‌تواند منجر به کم‌خونی و اختلال در انتقال آهن شود.

حیواناتی که دچار کمبود ویتامین A می‌باشند، حساسیت بیشتری نسبت به عفونت و سرطان دارند. کاهش مقاومت به عفونت ممکن است ناشی از کراتینه‌سازی سلول‌های مخاطی پوشاننده مجاری تنفسی، گوارشی و ادراری-تناسلی باشد. به راحتی در داخل غشاءهای مخاطی تولید شکاف شده که امکان ورود میکروارگانیسم‌ها را فراهم می‌سازد. کمبود ویتامین A همچنین ممکن است سبب اختلال در سیستم ایمنی شود. اثر حفاظتی ویتامین A در برابر بسیاری از اشکال سرطان‌ها ممکن است نتیجه پتانسیل آنتی‌اکسیدانی کارتنوئیدها و اثرات رتینول و اسید رتینوئیک در تنظیم رشد سلول باشد.

از آنجایی که ویتامین A در کبد ذخیره می‌شود، کمبود آن بعد از مصرف ناکافی به مدت طولانی می‌تواند حاصل شود. کمبود خفیف ویتامین A با هیپرکراتوز فولیکولی (پوست کراتینه‌شده خشن شبیه سیخ شدن موهای بدن)، کم‌خونی (از نظر بیوشیمیایی معادل کم‌خونی فقر آهن، ولی با وجود مصرف کافی آهن)، و حساسیت به عفونت و سرطان مشخص می‌شود. کوری شبانه یک علامت ابتدایی کمبود است. کمبود شدید منجر به کراتینه‌سازی پیشرفته قرنیه، در پیشرفته‌ترین مراحل خود تحت عنوان گزروفتمی^۱، می‌شود. عفونت معمولاً وجود دارد که منجر به خونریزی چشم و کوری دائمی می‌شود.

در مورد اکثر افراد (به غیر از آنهایی که جگر می‌خورند)، سبزیجات سبز تیره و زرد مهمترین منابع غذایی ویتامین A هستند. متأسفانه این غذاها اغلب در رژیم غذایی آمریکایی وجود ندارند. ممیزهای غذایی^۲ نشان می‌دهند که ۶۰-۴۰٪ جمعیت کمتر از دو سوم RDA مربوط به ویتامین A را مصرف می‌کنند. علائم بالینی کمبود ویتامین A در جمعیت عمومی نادر است، ولی در موارد وجود آسیب کبدی شدید یا بیماری‌های همراه با سوء جذب چربی، نسبتاً شایع می‌باشند (ارتباط بالینی ۱-۲۶).

ویتامین A در کبد انباشته می‌شود. مصرف مازاد طی مدت‌های طولانی می‌تواند سمی باشد. دوزهای ۵۰,۰۰۰-۲۵,۰۰۰ میکروگرم^۳ در روز ویتامین A طی چندین ماه یا چندین سال می‌تواند برای تمامی کودکان و بالغین سمی باشد. علائم معمول شامل درد استخوانی، درماتیت فلسی، بزرگی کبد و طحال، تهوع و اسهال می‌باشند. با خوردن غذاهای طبیعی،

1. Xerophthalmia

2. Dietary surveys

۳. در کتاب اصلی. گرم آورده شده است. مترجم

توصیه‌های تغذیه‌ای در فیبروز کیستیک

مبتلایان به بیماری‌های سوءجذب اغلب دچار سوءتغذیه می‌شوند. فیبروز کیستیک (CF) شایع‌ترین بیماری ارثی کشنده در بین قفقازی‌ها می‌باشد (حدود ۱ در ۳۵۰۰ نوزاد را مبتلا می‌کند) و حاصل جهشی در ژن کدکننده تنظیم‌کننده هدایت ترانس ممبران فیبروز کیستیک می‌باشد که یک کانال کلری تحت تنظیم cAMP می‌باشد. این جهش منجر به اختلال عملکردی عمومی غدد آگزوکرین می‌شود که با تولید موکوس چسبنده به شکل پیشرونده‌ای مجاری آنها را مسدود می‌کند. انسداد برنش‌ها و برنشبول‌ها منجر به عفونت‌های ریوی شده که معمولاً علت اصلی مرگ هستند. هرچند در بسیاری از موارد، سلول‌های آگزوکرین پانکراس نیز تحت تأثیر قرار گرفته که نتیجه آن کمبود آنزیم‌های پانکراس و گاهی انسداد نسبی مجرای صفراوی مشترک می‌باشد.

کمبود لیپاز پانکراس و املاح صفراوی منجر به سوءجذب چربی و ویتامین‌های محلول در چربی می‌شود. کلسیم تمایل به ایجاد املاح نامحلول با اسیدهای چرب زنجیر بلند دارد که در روده تجمع می‌یابند. نشاسته و پروتئین‌ها نیز در توده چربی حاصل از غذاهایی به دام می‌افتند که به‌طور نسبی هضم شده‌اند. این به دام افتادن قیزیکی به همراه کمبود آمیلاز پانکراس و پروتئازهای پانکراس می‌تواند منجر به سوءتغذیه پروتئین-کالری شدید شود که خطر مرگ در مبتلایان به فیبروز کیستیک را افزایش می‌دهد. همچنین ترشح موکوس اضافی در سطح مجرای روده ممکن است با جذب ریزمغذی‌های متعدد، نظیر آهن، تداخل کند.

خوشبختانه هم اکنون فراورده‌های ریزکروی^۱ آنزیم‌های پانکراس در دسترس قرار دارند و به میزان زیادی این مشکلات سوء جذبی را کاهش می‌دهند. با این فراورده‌ها، جذب پروتئین و کربوهیدرات به حالت تقریباً طبیعی برمی‌گردد. جذب چربی به میزان زیادی بهتر می‌شود، ولی به دلیل باقی ماندن کمبود املاح صفراوی و ترشح مازاد موکوس، طبیعی نمی‌شود. از آنجایی که از نظر کالری، چربی غذایی منبع مهمی است، این بیماران مشکل دریافت کالری کافی از رژیم غذایی طبیعی را دارند. این مشکل به واسطه

افزایش نیاز به پروتئین و انرژی به دلیل عفونت‌های مزمنی که اغلب در این بیماران مشاهده می‌گردد، پیچیده می‌شود. لذا توصیه‌های رایج شامل دریافت انرژی در دامنه ۲۰۰-۱۱۰٪ میزان RDA برای مقابله با رشد ضعیف و افزایش حساسیت به عفونت می‌باشد. رژیم‌های غذایی با انرژی و پروتئین بالا بدون محدودیت چربی غذایی (۵۰٪ کربوهیدرات، ۱۵٪ پروتئین و ۳۵٪ چربی) توصیه می‌شود. در صورتی که مصرف کالری با رژیم غذایی طبیعی ناکافی باشد، مکمل‌های غذایی یا تغذیه روده‌ای نیز ممکن است مورد استفاده قرار گیرد. مکمل‌های غذایی معمولاً شامل کربوهیدرات‌های با هضم ساده و مخلوط‌های پروتئین شیر می‌باشند. گاهی از تری‌گلیسریدهای زنجیر متوسط به عنوان یک جایگزین نسبی چربی استفاده می‌شود، زیرا می‌توانند در غیاب املاح صفراوی و لیپاز پانکراس، مستقیماً از طریق مخاط روده جذب شوند.

از آنجایی که مقداری سوءجذب چربی وجود دارد، اغلب کمبود ویتامین‌های محلول در چربی رخ می‌دهد. کودکان با سن ۲ تا ۸ سال نیاز به یک فراورده استاندارد مولتی ویتامینی بالغین با ۴۰۰ IU ویتامین D و ۵۰۰۰ IU ویتامین A در روز دارند. بچه‌های بزرگتر، جوانان و بالغین نیاز به یک مولتی ویتامین استاندارد با دوز ۱-۲ در روز دارند.^۲ در صورتی که مقادیر ویتامین A و ویتامین E پایین باشد، لازم است از فراورده‌های ویتامینی قابل امتزاج در آب استفاده شود. مطالعات کافی بر روی کمبود ویتامین K انجام نشده است، ولی معمولاً به‌خصوص در هنگام استفاده از آنتی‌بیوتیک یا در صورت وجود بیماری انسدادی کبد، مکمل آن توصیه می‌شود. کمبود آهن شایع است، ولی به دلیل احتمال افزایش عفونت‌های باکتریایی سیستمیک به دلیل مقادیر بالای آهن خون، معمولاً مکمل آهن توصیه نمی‌شود. میزان کلسیم خون معمولاً طبیعی است. هرچند به دلیل اینکه جذب کلسیم احتمالاً کمتر از حد طبیعی است، اطمینان از فراهم‌سازی حداقل میزان RDA کلسیم توسط مواد غذایی مهم می‌باشد.

1. Microsphere

۲. واحد این دوز در کتاب اصلی آورده نشده است. مترجم

ورود مقادیر سمی به داخل بدن واقعاً غیر ممکن است، مگر اینکه فرد به‌طور منظم کبد خرس قطبی ($6000 \mu\text{g}$ در هر وعده غذایی) را بخورد. اکثر موارد سمیت ویتامین A نتیجه دوزهای بالای مکمل‌های ویتامین A هستند. خوشبختانه به دلیل افزایش آگاهی عمومی از سمیت ویتامینی، این اقدام نسبتاً نادر است.

سنتز ویتامین D نیاز به نور خورشید دارد

از نظر تکنیکی، ویتامین D را می‌بایست به عنوان یک پیش-هورمون و نه یک ویتامین در نظر گرفت. کله‌کلسیفرول (D_3) در نتیجه تابش UV به ۷-دهیدروکلسترول تولید می‌شود (بحث سنتز ویتامین D را در صفحه ۹۶۷ ببینید). لذا تا زمانی که بدن در معرض نور خورشید کافی قرار دارد، هیچ نیاز غذایی به ویتامین D وجود ندارد و یا این نیاز کم است. بهترین منابع غذایی اصلی ویتامین D_3 شامل ماهی آب شور (به خصوص قزل‌آلا^۱، ساردین^۲ و شاه‌ماهی^۳)، جگر، و زرده تخم مرغ می‌باشند. شیر، کره و غذاهای دیگر معمولاً با ارگوکلسیفرول (D_2) غنی‌سازی می‌شوند که خود حاصل تابش ارگوسترول مخمري می‌باشد (شکل ۵-۲۶). قدرت ویتامین D برحسب میکروگرم کله‌کلسیفرول اندازه‌گیری می‌شود ($1 \mu g$) کله‌کلسیفرول یا ارگوکلسیفرول برابر 40 IU). بحث‌های جدیدی پیرامون برابری قدرت بیولوژیکی ارگوکلسیفرول با کله‌کلسیفرول وجود دارد، ولی هنوز این بحث‌ها حل نشده‌اند.

کله‌کلسیفرول و ارگوکلسیفرول، هر دو، در کبد متابولیزه می‌شوند که محل تولید ۲۵-هیدروکسی کله‌کلسیفرول [$25-(OH)D$] است (شکل ۵-۲۶). این ترکیب مشتق اصلی ویتامین D در گردش خون می‌باشد و توسط ۲۵-هیدروکسی ویتامین D 1α -هیدروکسیلاز به شکل فعال $1,25-(OH)_2D$ تبدیل می‌شود (شکل ۵-۲۶). معتقدند که این واکنش متحصراً در لوله‌های پیچیده نزدیک کلیه انجام می‌شود (ارتباط بالینی ۲-۲۶). به نظر می‌رسد که کلیه منبع اصلی $1,25-(OH)_2D$ دی‌هیدروکسی کله-کلسیفرول [$1,25-(OH)_2D$] موجود در خون است. هرچند، هم اکنون مشخص شده است که بسیاری از بافت‌ها، شامل کولون، پروستات، پستان، مغز، سلول‌های β پانکراس، سلول‌های عضله صاف عروق و ماکروفاژها نیز قادر به تولید $1,25-(OH)_2D$ هستند. این سلول‌ها همچنین حاوی گیرنده ویتامین D هستند و $1,25-(OH)_2D$ تولیدی توسط آنها به طریق پاراکرین عمل نمود و نقشی در میزان $1,25-(OH)_2D$ موجود در گردش خون ندارد و یا این نقش کم می‌باشد.

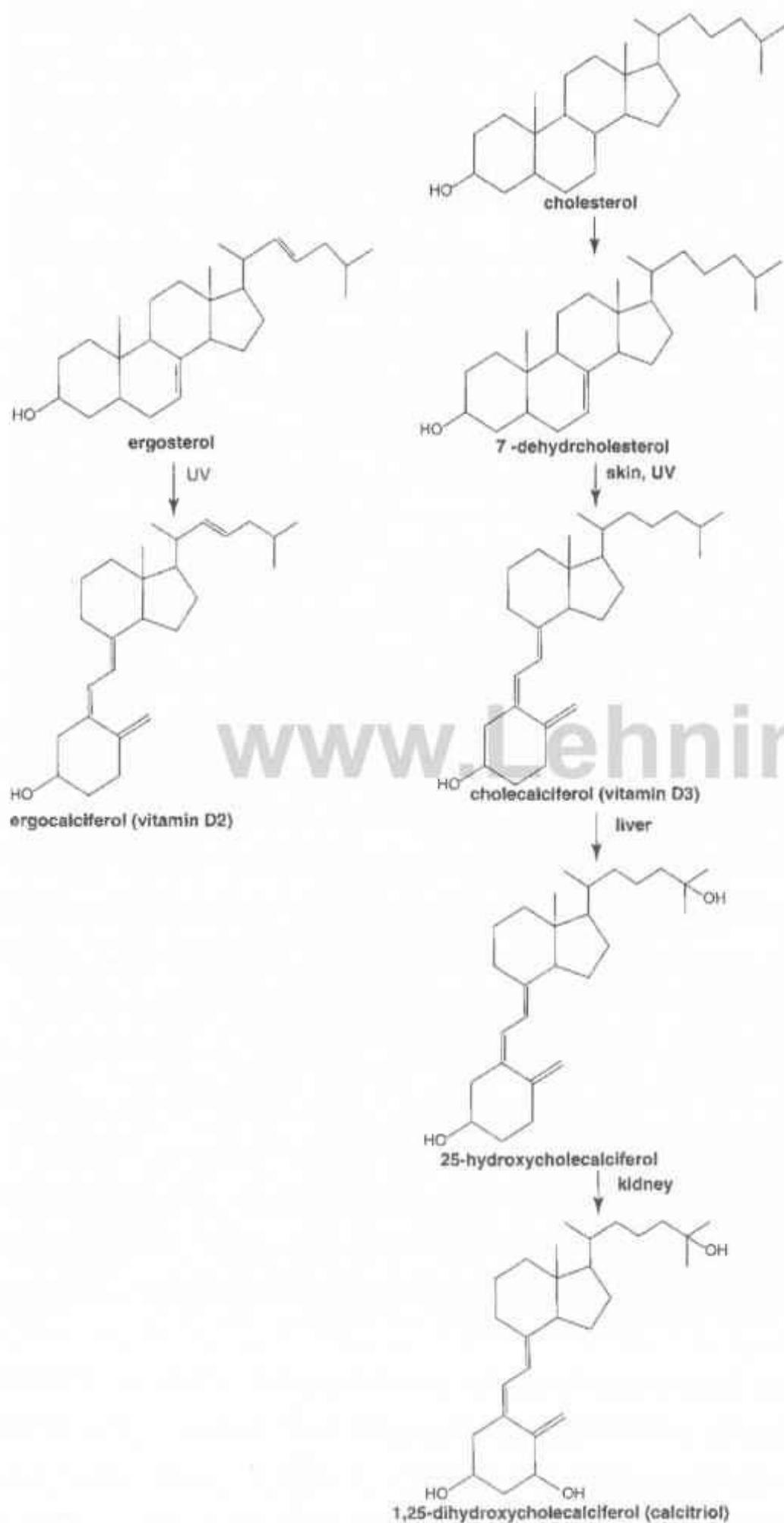
آن چیزی که مرسوم می‌باشد این است که معتقدند کلسیم اساساً در حفظ هومئوستاز کلسیم نقش دارد. وقتی میزان کلسیم پایین است، تولید $1,25-(OH)_2D$ توسط کلیه افزایش یافته و هماهنگ با هورمون پاراتیروئیدی (PTH) عمل می‌کند که آن هم نیز در پاسخ به کلسیم پایین خون تولید می‌شود. مقادیر بالای PTH تولید $1,25-(OH)_2D$ را تحریک می‌کند، در حالی که مقادیر پایین PTH سبب تولید $1,25-(OH)_2D$ و ۲۵-توسط کلیه می‌شود. $1,25-(OH)_2D$ همانند یک هورمون استروئیدی شاخص در سلول‌های مخاطی روده عمل نموده و در این محل منجر به سنتز یک پروتئین انتقالی کلسیم، TRPV5، و یک پروتئین اتصالی کلسیم، کالبندین^۴، می‌شود که هر دو برای انتقال کلسیم لازم هستند. در استخوان،

1. Salmon

2. Sardine

3. Herring

4. Calbindin



شکل ۵-۲۶ ساختمان ویتامین D₃ و متابولیت‌های آن.

اوستئودیستروفی کلیوی

گیاهی انتخاب بهتری نسبت به پروتئین‌های حیوانی هستند، زیرا بخش قابل توجهی از فسفات موجود در پروتئین‌های گیاهی به شکل فیتات‌ها می‌باشد که برای جذب در دسترس قرار ندارند. اجتناب از غذاهای پردازش‌شده، سریع و راحت مهم است، زیرا به این غذاها فسفات نیز افزوده می‌شود. برای مثال، اغلب به گوشت‌های پردازش‌شده فسفات سدیم اضافه می‌شود تا مانع خشکی گوشت شود. به دلیل مشکل بودن رسیدن به محدودیت کافی فسفات در رژیم غذایی، اغلب از اتصال یابنده‌های فسفات برای جلوگیری از دسترسی به فسفات غذایی برای جذب آن استفاده می‌شود. در حال حاضر بیشتر از استات کلسیم و یک پلیمر کاتیونی به نام سولامر هیدروکلراید^۱ به عنوان اتصال‌یابنده فسفات استفاده می‌شود. تجویز خوراکی $1,25-(OH)_2D$ برای جذب مخاطی مؤثر است، ولی به میزان قابل توجهی وارد گردش خون سیستمیک نمی‌شود. لذا در موارد شدید هیپرپاراتیروئیدسم، ممکن است نیاز به تجویز داخل وریدی $1,25-(OH)_2D$ باشد. تحقیقات با استفاده از عوامل مقلد کلسیم در حال پیشرفت است که به حسگر کلسیم موجود در غشاء خارج سلولی غده پاراتیروئید اتصال یافته و تولید و آزادسازی هورمون پاراتیروئید را کاهش می‌دهند.

1. Sevelamer hydrochloride

در نارسایی کلیوی مزمن یک زنجیر پیچیده حوادث منتهی به اوستئودیستروفی کلیوی می‌شود. نارسایی کلیوی منجر به ناتوانی در تولید $1,25-(OH)_2D$ شده و در نتیجه کلسیم استخوانی به تنها منبع مهم کلسیم سرمی تبدیل می‌گردد. در مراحل بعدی، به واسطه احتباس کلیوی فسفات و هیپرفسفاتیسمی حاصل، وضعیت پیچیده‌تر می‌شود. مقادیر فسفات سرمی اغلب آنقدر بالا می‌باشد که سبب کلسیفیکاسیون متاستاتیک (یعنی کلسیفیکاسیون بافت نرم) می‌شود که همراه با کاهش بیشتر میزان کلسیم سرمی می‌باشد (ضریب حلالیت فسفات کلسیم در سرم بسیار پایین است و میزان سرمی بالای یک جزء لزوماً سبب کاهش غلظت دیگری می‌شود). هیپرفسفاتیسمی و هیپوکلسمی ترشح هورمون پاراتیروئید را تحریک می‌کند که سرعت از دست رفتن استخوان را بیشتر افزایش می‌دهد. نتیجه از دست رفتن استخوان و کلسیفیکاسیون متاستاتیک می‌باشد. تجویز دوزهای بالای ویتامین D یا متابولیت‌های فعال آن کافی نخواهد بود، زیرا ترکیب هیپرفسفاتیسمی و هیپرکلسمی تنها منجر به کلسیفیکاسیون متاستاتیک وسیع‌تر خواهد شد. تنظیم مجدد مقادیر کلسیم سرمی توسط رژیم‌های غذایی دارای کلسیم بالا و یا مکمل ویتامین D می‌بایست همراه با درمان‌های کاهش‌دهنده فسفات باشد. کاهش فسفات غذایی به میزان کافی مشکل است، زیرا اکثر منابع پروتئینی میزان بالای فسفات را نیز دارند. از این نظر، پروتئین‌های

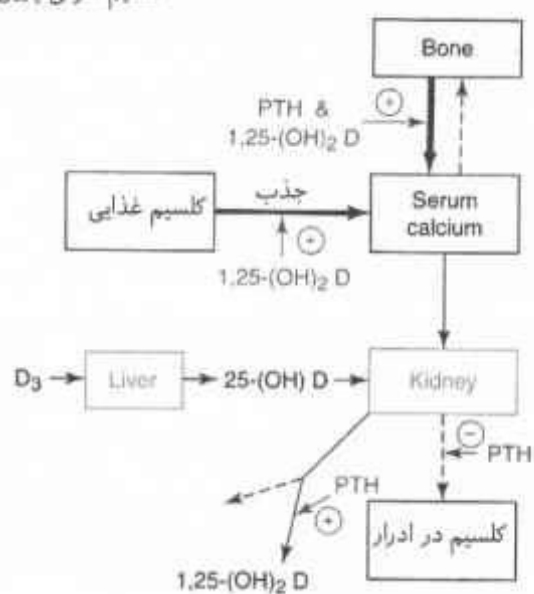
$1,25-(OH)_2D$ و PTH به‌طور سینرژستیک از طریق تحریک تولید و فعالیت استئوبلاست، سبب افزایش جذب مجدد^۱ (برداشت مواد معدنی یا دهمینرالیزاسیون^۲) می‌شوند. بالاخره، PTH و $1,25-(OH)_2D$ از طریق تحریک باز جذب کلسیم در توبول‌های دیستال کلیه، از دفع دفع کلیوی کلسیم جلوگیری می‌کنند. معتقدند $24,25-(OH)_2D$ غیرفعال است، هرچند مطالعات اخیر بر روی موش‌های خانگی ناتوان‌شده^۳ فاقد فعالیت آنزیم ۲۴-هیدروکسیلاز نشان می‌دهد که $24,25-(OH)_2D$ یک نقش اساسی در متابولیسم استخوان دارد که به خوبی مشخص نشده است. کلسی‌تونین زمانی تولید می‌شود که میزان کلسیم سرم بالا (معمولاً بعد از خوردن غذا) باشد؛ این هورمون از طریق مهار جذب مجدد استخوانی و تحریک دفع کلیوی کلسیم، میزان کلسیم سرم را پایین می‌آورد. شکل ۶-۲۶ پاسخ متابولیسم کلسیم به چندین حالت فیزیولوژیکی مختلف را خلاصه کرده است. پاسخ به مقادیر پایین کلسیم سرم با افزایش PTH و $1,25-(OH)_2D$ مشخص

1. Resorption

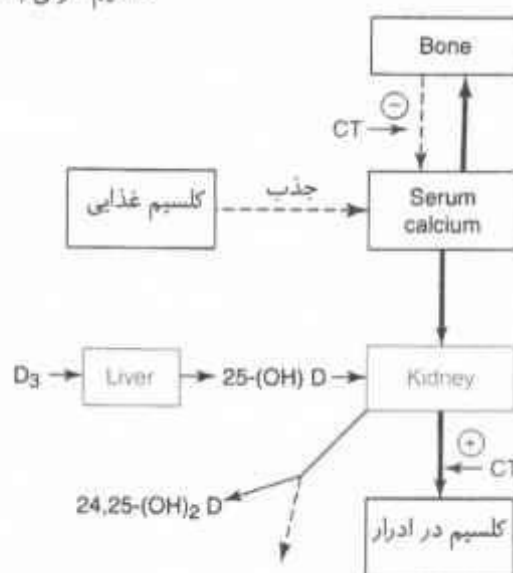
2. Demineralization

3. knockout mice

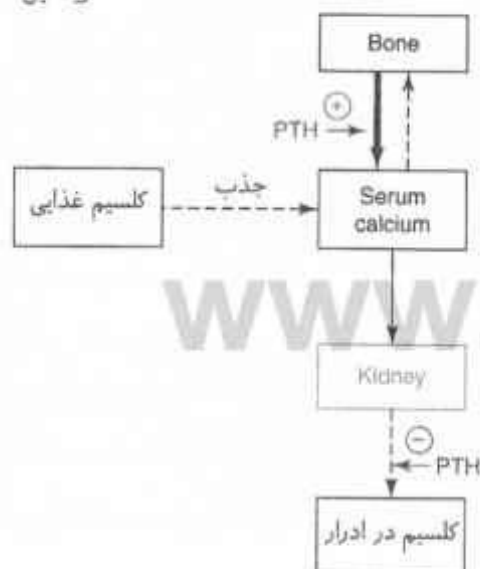
(a) کلسیم سرمی پایین



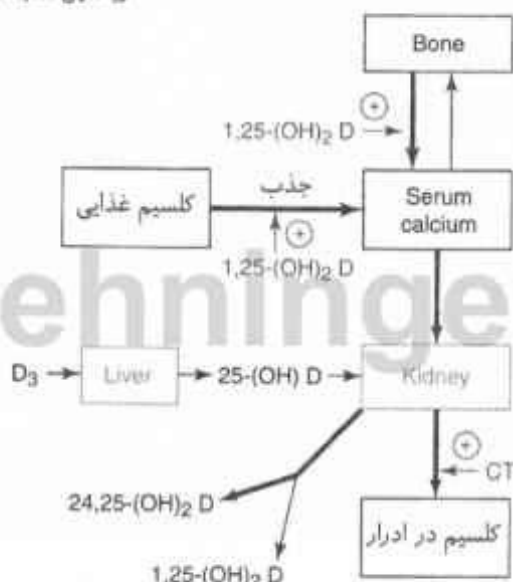
(b) کلسیم سرمی بالا



(c) ویتامین D پایین



(d) ویتامین D بالا



شکل ۶-۲۶ ویتامین D و هورمون استاز کلسیم. مسیرهای غالب متابولیسم کلسیم تحت چند حالت متابولیسمی مختلف با پیکان‌های ضخیم نشان داده شده‌اند. اثر هورمون‌های مختلف با پیکان‌های قرمز برای تحریک و پیکان‌های آبی برای سرکوب نشان داده شده‌اند؛ مخفف‌ها: PTH، هورمون پاراتیروئید؛ CT، کلسی‌تونین؛ D، کله‌کلسیفرول؛ 25-(OH) D، ۲۵-هیدروکسی کله‌کلسیفرول؛ $1,25-(OH)_2 D$ ، ۱،۲۵-دی‌هیدروکسی کله‌کلسیفرول؛ و $24,25-(OH)_2 D$ ، ۲۴،۲۵-هیدروکسی کله‌کلسیفرول.

می‌شود که نتیجه آن افزایش جذب کلسیم از روده و جذب مجدد استخوانی و مهار دفع کلسیم می‌باشد (شکل ۶-۲۶a). مقادیر بالای کلسیم سرمی مانع تولید PTH می‌شود. مقادیر پایین PTH سبب تبدیل 25-(OH) D به $24,25-(OH)_2 D$ به جای $1,25-(OH)_2 D$ می‌شود. در غیاب PTH و $1,25-(OH)_2 D$ ، جذب مجدد استخوانی مهار شده و دفع کلسیم افزایش می‌یابد. مقادیر کلسیم سرمی بالا همچنین منجر به تحریک تولید کلسی‌تونین می‌شود که به مهار جذب مجدد استخوانی و افزایش دفع کلسیم کمک می‌کند. بالاخره،

مقادیر بالای کلسیم و فسفات سرمی سبب افزایش رسوب مواد معدنی (مینرالیزاسیون^۱) استخوانی می‌گردد (شکل ۶b-۲۶). بر همین اساس، استخوان مخزن بسیار مهمی از کلسیم و فسفات مورد نیاز برای حفظ هومئوستاز مقادیر سرمی است. وقتی ویتامین D و کلسیم غذایی کافی هستند، برداشت خالص کلسیم از استخوان رخ نمی‌دهد. هرچند، وقتی میزان کلسیم غذایی پایین است، PTH و $1,25-(OH)_2D$ سبب دمینرالیزاسیون خالص استخوان شده تا میزان طبیعی کلسیم سرم حفظ شود. کمبود ویتامین D همچنین سبب دمینرالیزاسیون خالص استخوانی به واسطه افزایش PTH می‌شود (شکل ۶c-۲۶). شایع‌ترین علائم شناخته‌شده کمبود ویتامین D شامل راشیتیسم^۲ در کودکان کم سن و استئومالاسی^۳ در بزرگسالان است. راشیتیسم با تداوم تولید ماتریکس استئوید^۴ و غضروف مشخص می‌شود که به شکل نامناسبی مینرالیزه شده‌اند و در نتیجه استخوان‌های نرم و انعطاف‌پذیر به وجود می‌آیند. در بالغین، دمینرالیزاسیون استخوانی که از قبل تولید شده است، سبب نرم‌تر شدن و حساسیت بیشتر به شکستگی آن می‌شود. استئومالاسی را به راحتی می‌توان از استئوپوروز (پوکی استخوان)^۵ تمایز داد که شایع‌تر است، زیرا ماتریکس استئوید در استخوان سالم و در استئوپوروز غیرطبیعی است. به دلیل غنی‌سازی محصولات لبنی با ویتامین D، راشیتیسم و استئومالاسی بسیار نادر هستند و در اکثر مواقع این حالات در گروه‌های کم درآمد، افراد مسن (که اغلب حداقل تماس با نور را نیز دارند)، گیاه‌خواران مطلق (به خصوص در صورتی که رژیم غذایی آنها کلسیم پایین و فیبر بالایی داشته باشد)، و الکلی‌های مزمن مشاهده می‌گردند.

با این وجود می‌دانیم که ویتامین D در فعالیت‌هایی بیش از تنظیم هومئوستاز کلسیم نقش دارد. گیرنده‌های $1,25-(OH)_2D$ در بسیاری از بافت‌ها وجود دارد و اکثر این بافت‌ها می‌توانند $1,25-(OH)_2D$ را به طریق پاراکرین از $25-(OH)D$ تولید کنند. هم اکنون به نظر می‌رسد که ویتامین D نقش مهمی را همچنین در تنظیم تکثیر سلولی، عملکرد سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی، ترشح انسولین توسط سلول‌های β پانکراس، تنظیم فشار خون و عملکرد طبیعی عصبی-عضلانی بازی می‌کند. تحقیقات اخیر مطرح می‌کنند که مصرف ناکافی ویتامین D ممکن است خطر برخی انواع سرطان‌ها (به خصوص پستان، کولون، و پروستات)، فشار خون بالا، و بیماری‌های خودایمنی (به خصوص مولتیپل اسکلروز، آرتریت روماتوئید، بیماری کرون و دیابت نوع I) را افزایش دهد.

به دلیل اینکه بسیاری از بافت‌ها $1,25-(OH)_2D$ را $25-(OH)D$ تولید می‌کنند، هم اکنون مقادیر خونی ویتامین $25-(OH)D$ به عنوان بهترین نشانگر کمبود ویتامین D در نظر گرفته می‌شود (جدول ۱-۲۶). در حال حاضر، اکثر متخصصین کمبود ویتامین D را به صورت مقادیر $25-(OH)D$ برابر یا کمتر از 20 ng/ml ، میزان ناکافی ویتامین D را به صورت مقادیر $25-(OH)D$ بین 21 تا 29 ng/ml و میزان کافی آن را به صورت مقادیر

جدول ۱-۲۶ = مقادیر سرمی توصیه‌شده ۲۵-هیدروکسی ویتامین D

مقادیر سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D	
$< 15 \text{ ng/ml}$	سعی
(15 nmol/liter)	
$\leq 30 \text{ ng/ml}$	کافی
(75 nmol/liter)	
$21-29 \text{ ng/ml}$	نسبتاً ناکافی
$(52-72 \text{ nmol/liter})$	
$\geq 30 \text{ ng/ml}$	کمبود
(5 nmol/liter)	

1. Mineralization

2. Rickets

3. Osteomalacia

4. Steoid matrix

5. Osteoporosis

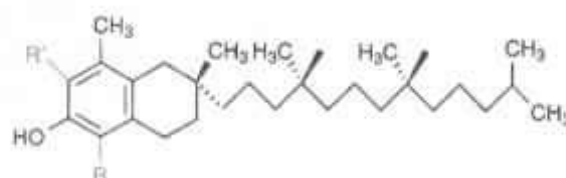
25-(OH)D برابر یا بیش از ۳۰ ng/ml تعریف می‌کنند. براساس این استانداردها، درصد بزرگی از مردمان آمریکای شمالی و اروپا دچار کمبود ویتامین D هستند و توجه به توصیه‌های مربوط به افزایش RDI ویتامین D رو به افزایش است. RDI را به برابر ۲۰۰ IU (۵ μg در روز) تا ۵۰ سالگی، ۴۰۰ IU (۱۰ μg در روز) از ۵۱ تا ۷۰ سالگی، ۶۰۰ IU (۱۵ μg در روز) در سنین بالای ۷۱ سالگی می‌باشد. هم‌اکنون بسیاری از متخصصین برای کودکان و بالغینی که تماس کافی با نور خورشید را ندارند، افزایش RDI تا حداقل ۸۰۰-۱۰۰۰ IU (۲۵-۲۰ μg در روز) را توصیه می‌کنند. کمبود ویتامین D همچنین می‌تواند در نتیجه سوء جذب چربی یا بیماری کبدی و کلیوی شدید حاصل شود (ارتباطات بالینی ۱-۲۶ و ۲-۲۶ را ببینید). به علاوه برخی داروها با متابولیسم ویتامین D تداخل می‌کنند. برای مثال، کورتیکواستروئیدها تبدیل ویتامین D به متابولیت‌های غیرفعال را تحریک نموده و در صورت مصرف طولانی مدت می‌توانند منجر به دمیترالیزاسیون استخوان شوند.

دوزهای بالای ویتامین D می‌تواند سمی باشد. حد بالای قابل تحمل مصرف خوراکی (UL) برای بالغین ۲۰۰۰ IU در روز (۵۰ μg در روز) می‌باشد. مکانیسم سمیت ویتامین D در شکل ۲۶-۶d خلاصه شده است. افزایش جذب روده‌ای کلسیم و جذب مجدد استخوانی منجر به هیپرکلسمی می‌شود که می‌تواند منجر به کلسیفیکاسیون متاستاتیک شود. افزایش جذب مجدد استخوانی همراه با دمیترالیزاسیونی مشابه کمبود ویتامین D می‌باشد. بالاخره، میزان بالای کلسیم مستقیماً منجر به هیپرکلسیوری می‌شود که سبب افزایش استعداد به تولید سنگ‌های کلیوی می‌گردد.

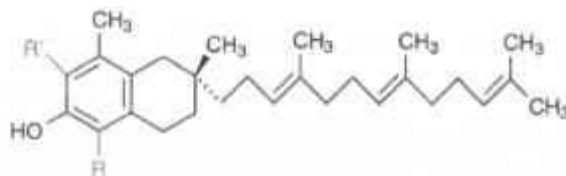
ویتامین E مخلوطی از توکوفرول‌ها و توکوتری‌انول‌ها می‌باشد

ویتامین E در مواد غذایی به صورت مخلوطی از چندین ترکیب نزدیک به یکدیگر، تحت عنوان توکوفرول‌ها و توکوتری‌انول‌ها، وجود دارد (شکل ۲۶-۷). تمامی توکوفرول‌ها و توکوتری‌انول‌ها آنتی‌اکسیدان‌های مهم طبیعی هستند. به دلیل خصوصیت لیپید دوست آنها، این ویتامین‌ها در داخل لیپوپروتئین‌های موجود در گردش خون، غشاءهای سلولی و ذخایر چربی وجود دارند و در این محل‌ها به عنوان زیاله‌روب^۱ رادیکال‌های آزاد، سبب حفاظت اسیدهای چرب غیراشباع (به خصوص در غشاءها) در برابر واکنش‌های پراکسیداسیون می‌شوند. α-توکوفرول قوی‌ترین زیاله‌روب گونه‌های واکنشگر اکسیژن است، ولی γ-توکوفرول قوی‌ترین زیاله‌روب گونه‌های واکنشگر نیتروژن می‌باشد. همچنین به نظر می‌رسد که γ-توکوفرول عوامل جهش‌زا الکترون دوست محلول در چربی را غیرفعال نموده و بدین ترتیب فعالیت گلوکوتایونی را تکمیل می‌کند که خود غیرفعال‌کننده عوامل جهش‌زای الکترون دوست موجود در بخش‌های آبی سلول است. به نظر می‌رسد توکوفرول‌ها، از طریق

Tocopherols



Tocotrienols



Naturally occurring homologs	R	R'
α	CH ₃	CH ₃
β	CH ₃	H
γ	H	CH ₃
δ	H	H

شکل ۲۶-۷ ساختمان‌های مربوط به توکوفرول‌ها و توکوتری‌انول‌ها.

تثبیت اوبی‌کینون یا کمک به انتقال الکترون به اوبی‌کینون (ص ۷۶۲)، در تنفس سلولی نقش دارند. توکوفرول‌ها و توکوترینی‌انول‌ها همچنین مانع اکسیداسیون LDL می‌شوند که ممکن است در کاهش خطر بیماری قلبی-عروقی مهم باشد، زیرا شکل اکسیده LDL آتروژنیک است. با وجود اینکه بسیاری از خصوصیات بیولوژیکی توکوفرول‌ها نتیجه پتانسیل آنتی‌اکسیدانی آنها می‌باشد، به نظر می‌رسد برخی فواید آنها با فعالیت آنزیمی یا رونویسی در ارتباط است. برای مثال، این ترکیبات احتمالاً از طریق افزایش میزان اسید δ -لولینیک (ALA) سنتاز و ALA دهیدراتاز، سبب افزایش سنتز هم می‌شوند. مطالعات نشان داده‌اند که ویتامین E برای حفظ عملکرد طبیعی سیستم ایمنی، به خصوص در افراد مسن، لازم است و ممکن است در جلوگیری از دژنراسیون ماکولار و کاهش قدرت شناختی مهم باشد. بالاخره، علائم عصبی به دنبال کمبود طولانی مدت ویتامین E گزارش شده است که خود حاصل بیماری‌های سوء جذب می‌باشد.

سختی تولید حالت کمبود شدید ویتامین E در انسان مانع تعیین مقادیر مصرف توصیه‌شده آن شده است. عموماً تصور بر آن است که محتوای ویتامین E رژیم غذایی آمریکایی کافی است، زیرا هیچ بیماری کمبود ویتامین E مهمی یافت نشده است. هرچند، با افزایش مصرف اسیدهای چرب غیراشباع باچند پیوند دوگانه، نیاز به ویتامین E افزایش می‌یابد. در حالی که تأکید اخیر بر روی رژیم‌های غذایی حاوی مقادیر بالای چربی غیراشباع باچند پیوند دوگانه در جهت کاهش میزان کلسترول سرم است که احتمالاً برای کنترل بیماری قلبی مفید است، تمایل اسیدهای چرب غیراشباع باچند پیوند دوگانه برای تولید رادیکال‌های آزاد در اثر تماس با اکسیژن، ممکن است سبب افزایش خطر سرطان شود. لذا افزایش مصرف ویتامین E همراه با رژیم‌های غذایی حاوی چربی‌های غیراشباع باچند پیوند دوگانه، عاقلانه است.

بحث موجود در خصوص ارتباط بین ویتامین E و خطر بیماری قلبی-عروقی، مشکل تعیین نقش ویتامین‌ها در جهت رسیدن به سلامت مطلوب را تشریح می‌کند که در مقابل جلوگیری از بیماری‌های حاصل از کمبود قرار دارد. از یک طرف ارتباطات موجود در بین وضعیت غذایی و خطر بیماری که توسط مطالعات بیوشیمیایی و اپیدمیولوژیکی مطرح می‌گردند، اغلب با کارآزمایی‌های مداخله‌ای مقیاس-بزرگ قابل بررسی نیستند. از طرف دیگر، کارآزمایی‌های مداخله‌ای عموماً برای شناسایی گروه‌های جمعیتی خطر-بالا طراحی نمی‌شوند که بیشترین فایده را از مصرف مطلوب غذایی خواهند برد. برای مثال، ویتامین E مانع اکسیداسیون ذرات LDL به شکل آتروژن می‌شود، لذا منطقی به نظر می‌رسد که مکمل ویتامین E می‌تواند خطر آترواسکلروز را کاهش دهد. مطالعات اپیدمیولوژیکی کاهش خطر انفارکتوس قلب را در افرادی مطرح می‌کنند که روزانه ۱۰۰ mg ویتامین E مصرف کرده باشند. هرچند، کارآزمایی‌های بزرگ، تصادفی، مداخله‌ای تحت کنترل-دارونما دوسویه-کور^۱ همراه با مکمل α -توکوفرول نتوانستند هیچ نوع کاهش معنی داری

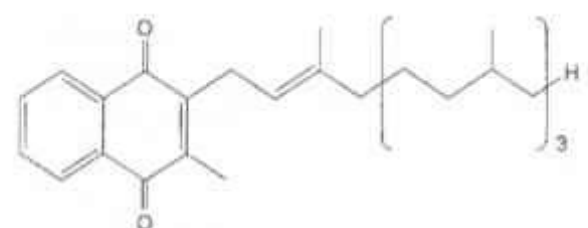
1. Large, randomized double-blind placebo-controlled intervention trials

را در مرگ و میر بیماری قلبی - عروقی نشان دهند. این موضوع می‌تواند نشان دهد که α -توکوفرول می‌تواند در مراحل ابتدایی سبب پیشگیری از آترواسکلروز شود، ولی در شرایط بالینی پیشرفته‌تر موجود در این کارآزمایی‌های بالینی، غیرمؤثر می‌باشد. همچنین احتمال آن وجود دارد که این موضوع نشانه آن باشد که γ -توکوفرول یا توکوتری انول دیگر موجود در مواد غذایی، تأثیر بیشتری در مقایسه با α -توکوفرول در پیشگیری آترواسکلروز داشته باشد، زیرا می‌دانیم مقادیر بالای α -توکوفرول مکمل با مصرف سایر اشکال ویتامین E تداخل می‌کند. از همه مهمتر، اکثر کارآزمایی‌های مداخله‌ای مقیاس - بزرگ تاکنون اثرات چندشکلی‌های ژنتیکی بر پیشگیری بیماری را نادیده گرفته‌اند. (اثر چندشکلی‌ها بر وضعیت تغذیه‌ای با جزئیات بیشتر در قسمت ۱۳-۲۶ مورد بحث قرار می‌گیرد). برای مثال، چندشکلی هاپتوگلوبین ۲-۲ همراه با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و مقادیر سرمی داخلی کمتر ویتامین‌های E و C می‌باشد. کارآزمایی‌های بالینی، تصادفی، مداخله‌ای تحت کنترل - دارونما دوسویه - کور اخیر ارتباطی را بین چندشکلی هاپتوگلوبین ۲-۲ و اثرات پیشگیرانه مکمل ویتامین E در برابر آنفارکتوس میوکارد و مرگ قلبی - عروقی را نشان می‌دهند. از آنجایی که پروتئین انتقالی α -توکوفرول در کبد به‌طور اختصاصی به α -RRR - α -توکوفرول اتصال می‌یابد، ۴-۶ برابر طولانی‌تر از all rac or d, I form of α -tocopherol سنتتیک توسط بدن نگه داشته می‌شود. ویژگی این پروتئین برای α -توکوفرول همچنین توجیه می‌نماید که چرا مصرف بالای α -توکوفرول با مصرف γ -توکوفرول تداخل می‌کند. به نظر می‌رسد که ویتامین E کمترین سمیت را در میان ویتامین‌های محلول در چربی داشته باشد. UL ویتامین E در میزان ۱۰۰۰ mg در روز تنظیم شده است که اساساً به دلیل تقویت اثرات داروهای رقیق‌کننده خون نظیر دیکومارول توسط مقادیر بالای این ویتامین می‌باشد.

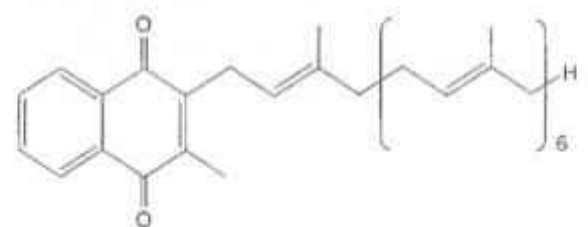
ویتامین K یک مشتق کینونی است

ویتامین K به‌طور طبیعی به صورت K_1 (فیتیل مناکینون) در سبزیجات سبز و K_2 (مولتی - پرنیل مناکینون) که توسط باکتری‌های روده سنتز می‌شود، وجود دارد (شکل ۸-۲۶). بدن مناکینون (منادیون) سنتتیک و تعدادی از آنالوگ‌های محلول در آب را به شکل دارای فعالیت بیولوژیک ویتامین K تبدیل می‌کند.

ویتامین K برای تبدیل ریشه‌های اسید گلوتامیک به ریشه‌های اسید γ -کربوکسی - گلوتامیک موجود در چندین پروتئین لازم می‌باشد (شکل ۹-۲۶). ریشه‌های اسید γ -کربوکسی گلوتامیک شلاتورهای خوبی هستند و امکان اتصال پروتئین‌ها به Ca^{2+} را فراهم می‌سازند که برای فعالیت بیولوژیکی آنها لازم است. در واکنش کربوکسیلاز، شکل هیدرو - کینونی فعال ویتامین K به یک شکل ۲،۳-اپوکسیدی غیرفعال تبدیل می‌شود (شکل ۹-۲۶). برای تولید مجدد ویتامین K فعال نیاز به ویتامین K اپوکسید ردوکتاز می‌باشد که توسط داروهای نوع کومارینی نظیر دیکومارول مهار می‌شود. هفت پروتئین شرکت‌کننده در فرایند

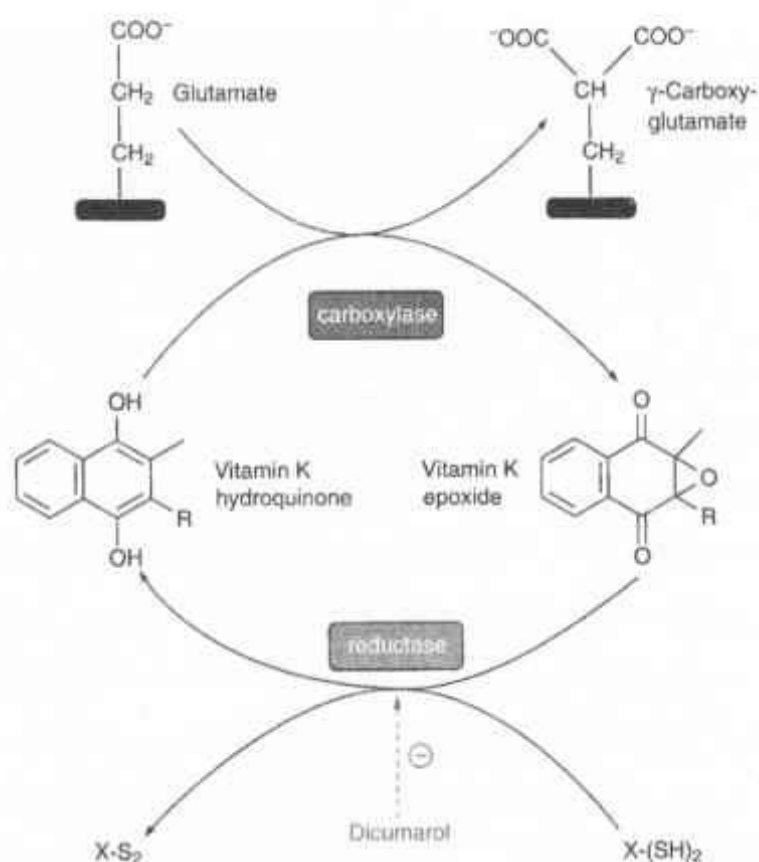


Vitamin K_1 (phtylmenaquinone)



Vitamin K_2 (multiprenylmenaquinone)

شکل ۸-۲۶ ساختمان‌های مربوط به ویتامین K_1 (فیتیل مناکینون) و K_2 (مولتی پرنیل مناکینون).



شکل ۹-۲۶ عملکرد ویتامین K. ویتامین K برای تبدیل ریشه‌های اسید گلوتامیک به ریشه‌های اسید γ -کربوکسی گلوتامیک توسط کربوکسیلاز وابسته به ویتامین K مورد نیاز است.

در این فرایند، شکل هیدروکینونی ویتامین K به شکل ۳،۲-اپوکسیدی غیرفعال تبدیل می‌شود. تبدیل دوباره این شکل ۳،۲-اپوکسیدی به شکل هیدروکینونی فعال نیاز به یک ردوکتاز وابسته به دی‌تبول دارد که توسط دیکومارول مهار می‌گردد.

انعقاد نیاز به فعال‌سازی وابسته به ویتامین K دارند، لذا ویتامین K برای انعقاد خون ضروری است. مکانیسم فعال‌سازی به بهترین شکل برای پروترومبین شرح داده شده است (ص ۱۳۲۳). ریشه‌های اسید γ -کربوکسی گلوتامیک به پروترومبین اجازه می‌دهند تا به Ca^{2+} اتصال یابد و سپس کمپلکس پروترومبین Ca^{2+} حاصل به سطوح فسفولیپیدی با بار منفی پلاکت‌ها و سلول‌های آندوتلیال موجود در محل آسیب اتصال یافته و در این محل تبدیل پروتئولیتیک پروترومبین به پروترومبین رخ می‌دهد.

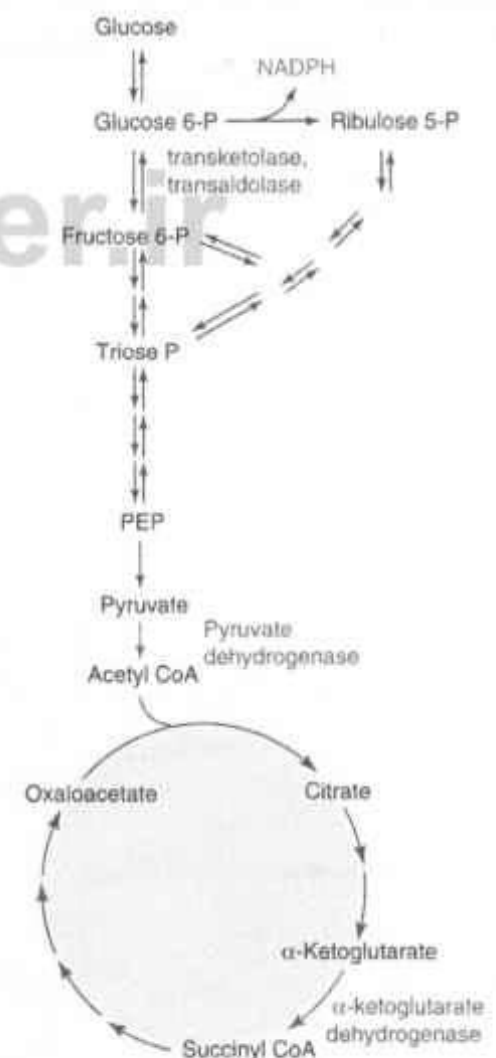
ویتامین K همچنین برای سنتز ریشه‌های اسید γ -کربوکسی گلوتامیک موجود در سه پروتئین استخوانی ضروری است. برای مثال، اوستئوکلسین حدود ۲۰-۱۵٪ پروتئین غیرکلاژنی استخوان را شامل می‌شود و برای اتصال آن به کریستال‌های هیدروکسی‌آپاتیت موجود در استخوان لازم است. نقش فیزیولوژیک استئوکلسین و سایر پروتئین‌های γ -کربوکسیله استخوان نامشخص می‌باشد، ولی به نظر می‌رسد برای مینرالیزاسیون طبیعی استخوان لازم هستند. کاهش کربوکسیلاسیون اوستئوکلسین با تراکم استخوانی پایین و افزایش خطر شکستگی در ارتباط است. نشان داده شده است پروتئینی به نام Gas6 که لیگاندی برای چندین پروتئین کیناز گیرنده‌ای است و در تنظیم چرخه سلولی نقش دارد، برای فعالیت نیاز به γ -کربوکسیلاسیون وابسته به ویتامین K دارد. اهمیت فیزیولوژیک این مشاهده در اکثر بافت‌ها ناشناخته است. هرچند، به نظر می‌رسد کربوکسیلاسیون Gas6 و پروتئینی به نام پروتئین Gla ماتریکسی^۱ (MGP) در پیشگیری از کلسیفیکاسیون عروقی مهم است.

1. Matrix Gla protein

ویتامین K_1 ترجیحاً در کبد تجمع می‌یابد که محل تولید فاکتورهای انعقادی است. ویتامین K_2 ترجیحاً در بافت‌های محیطی تجمع می‌یابد و به نظر می‌رسد برای اشباع بافت‌های محیطی از ویتامین K_2 نیاز به مصرف میزان بیشتر ویتامین K می‌باشد. ساده‌ترین علامت قابل مشاهده کمبود ویتامین K در انسان، افزایش زمان انعقاد می‌باشد که انعکاسی از نیاز انعقاد خون طبیعی به ویتامین K_1 است. به دلیل نیاز بیشتر بافت‌های محیطی به ویتامین K_2 ، اخیراً RDI ویتامین K افزایش یافته است. از آنجایی که ویتامین K توسط باکتری‌های روده سنتز می‌شود، مدت‌های طولانی است که تصور می‌رود کمبود ویتامین K نادر باشد. هرچند، ویتامین K تولیدی در روده ممکن است به شکل مؤثری جذب نشده و کمبودهای مرزی ویتامین K به خصوص آنهایی که می‌توانند با مینرالیزاسیون تداخل کنند، ممکن است شایع‌تر از چیزی باشد که در ابتدا تصور آن می‌رفت. شایع‌ترین کمبود در نوزادان دیده می‌شود (ارتباط بالینی ۳-۲۶)، این کمبود به خصوص در نوزادانی بیشتر مشاهده می‌گردد که مادران آنها تحت درمان با داروهای ضد تشنج قرار دارند (ارتباط بالینی ۴-۲۶). کمبود ویتامین K همچنین در بیماران مبتلا به یرقان انسدادی، بیماری‌های دیگر منتهی به سوء جذب چربی (ارتباط بالینی ۱-۲۶ را ببینید) و بیماران تحت درمان طولانی مدت آنتی‌بیوتیکی (که ممکن است سبب از بین رفتن ارگانیزم‌هایی در روده شود که ویتامین K را سنتز می‌کنند)، مشاهده می‌گردد. کمبود گاهی در افراد مسنی وجود دارد که در معرض سوء جذب چربی می‌باشند.

۵-۲۶ • ویتامین‌های محلول در آب

ویتامین‌های محلول در آب چندین ویژگی متفاوت با ویتامین‌های محلول در چربی دارند. به محض اینکه غلظت آنها از آستانه کلیوی تجاوز می‌کند، به راحتی دفع می‌شوند و به همین دلیل مسمومیت با آنها نادر است. ذخایر متابولیکی ناپایدار بوده و اغلب اتمام این ذخایر ممکن است ظرف چند هفته تا چند ماه رخ دهد و به همین دلیل با مصرف ناکافی غذایی کمبود آنها به شکل نسبتاً سریعی حادث می‌شود. از آنجایی که ویتامین‌های محلول در آب کوآنزیم‌هایی برای بسیاری از واکنش‌های متداول بیوشیمیایی هستند، اغلب ارزیابی وضعیت ویتامینی با اندازه‌گیری یک یا چند فعالیت آنزیمی در گلبول‌های قرمز جدا شده ممکن می‌باشد. این آزمون‌ها به خصوص زمانی مفید هستند که فعالیت داخلی و تحریک این فعالیت با افزودن کوآنزیم فعال شده مشتق از ویتامین مورد نظر اندازه‌گیری شود. اکثر ویتامین‌های محلول در آب به کوآنزیم‌هایی تبدیل می‌شوند که در مسیرهای تولید یا هومئوستاز انرژی مورد استفاده قرار می‌گیرند. کمبود ویتامین‌های آزادکننده انرژی سبب تولید چندین علامت همپوشان شده و در ابتدا در داخل بافت‌های دارای رشد سریع مشاهده می‌گردند. علائم شاخص شامل درماتیت، گلوستیت (تورم و قرمزی زبان)، التهاب در گوشه‌های لب، و اسهال می‌باشند. در بسیاری موارد، بافت عصبی به دلیل نیاز بالای انرژی



شکل ۱۱-۲۶ خلاصه‌ای از واکنش‌های مهمی که با همکاری تیامین پیروفسفات انجام می‌شوند. واکنش‌هایی که در آنها تیامین پیروفسفات نقش دارد، با رنگ قرمز نشان داده شده‌اند.

ملاحظات تغذیه‌ای در نوزادان و اطفال

اکثر نوزادان ذخایر کافی آهن را برای حداقل ۳-۴ ماه دارند. از آنجایی که شیر پستان و گاو میزان آهن کمی دارد، معمولاً مکمل آهن در سن پایین با دادن غلات غنی شده از آهن، آغاز می‌شود. میزان ویتامین D نیز در شیر پستان پایین است و معمولاً مکمل ۲۰۰ IU در روز ویتامین D توصیه می‌شود. وقتی لازم است اطفال در معرض دستگاه تهویه با غلظت اکسیژن بالا قرار گیرند، ممکن است نیاز به مکمل ویتامین E باشد تا خطر دیس-پلازی برونکوپولمونری و فیبروپلازی در پشت عدسی چشم کاهش یابد که مشکلات بالقوه درمان اکسیژنی هستند. کم‌خونی مربوط به نارس بودن ممکن است به مکمل فولات و ویتامین پاسخ دهد.

به‌طور خلاصه، ویتامین K مکمل در زمان تولد برای پیشگیری از بیماری هموراژیک داده می‌شود. برای اطفالی که با شیر مادر تغذیه می‌شوند، معمولاً ویتامین D مکمل فراهم می‌گردد و آهن در هنگام خوردن غذای جامد ارائه می‌شود. به اطفال تحت تغذیه با شیر شیشه‌ای، مکمل آهن داده می‌شود. در صورتی که لازم باشد نوزاد در معرض اکسیژن قرار گیرد، آنگاه ممکن است مکمل ویتامین E مفید باشد.

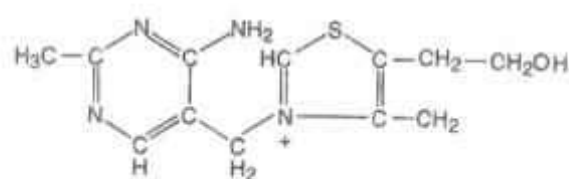
نوزادان به دلیل رشد بسیار سریع و نیاز بالا به مواد غذایی متعدد، در معرض خطر تغذیه‌ای خاصی قرار دارند. برخی ریزمغذی‌ها (مثل ویتامین‌های E و K) به خوبی از غشاء جفت عبور نمی‌کنند و ذخایر بافتی آنها در نوزادان پایین می‌باشد. مجرای گوارش نمو کامل نداشته و منجر به مشکلات سوء جذبی (به‌خصوص در ارتباط با ویتامین‌های محلول در چربی) می‌شود. مجرای گوارش همچنین در زمان تولد استریل بوده و برای استقرار فلور روده‌ای که به‌طور طبیعی مقادیر قابل توجه برخی ویتامین‌ها (به‌خصوص ویتامین K) را تولید می‌کند، چندین روز زمان لازم می‌باشد. در صورتی که نوزاد نارس به دنیا آمده باشد، خطر تغذیه‌ای قدری بیشتر است، زیرا مجرای گوارش کمتر نمو یافته و ذخایر بافتی کمتر می‌باشد.

به نظر می‌رسد جدی‌ترین مشکل تغذیه‌ای، خونریزی هموراژیک می‌باشد. نوزادان، به‌خصوص نوزادان نارس، ذخایر بافتی کمی برای ویتامین K دارد و فاقد فلور روده‌ای برای سنتز این ویتامین هستند. شیر پستان نیز منبع نسبتاً ضعیفی از ویتامین K می‌باشد. حدود ۱ در ۴۰۰ تولدهای زنده برخی علائم بیماری هموراژیک را نشان می‌دهند که با تجویز ۱-۰.۵ mg ویتامین K می‌توان از آن جلوگیری نمود.

یا اثرات اختصاصی ویتامین درگیر می‌باشد. علائم عصبی متداول شامل نوروپاتی محیطی (حس خارش یا سوزش عصبی در اندام‌ها)، افسردگی، اغتشاش ذهنی، عدم هماهنگی حرکتی، و بی‌حالی می‌باشند. دمییلیناسیون و دژنراسیون بافت‌های عصبی نیز ممکن است رخ دهد. این علائم کمبود آنقدر معمول و همپوشان می‌باشند که آنها را می‌توان به‌عنوان خصوصیتی از ویتامین‌های آزادکننده انرژی به‌عنوان یک کلاس در نظر گرفت و نه اینکه برای یکی از آنها اختصاصی باشند.

۲۶-۶ • ویتامین‌های محلول در آب آزادکننده انرژی

تیامین تولید کوآنزیم تیامین پیروفسفات می‌کند



Thiamin

شکل ۲۶-۱۰ ساختمان تیامین

تیامین (شکل ۲۶-۱۰) سریعاً به تیامین پیروفسفات (TPP) (تیامین دی فسفات [TDP] نیز نامیده می‌شود)، به‌عنوان کوآنزیم مورد نیاز برای واکنش‌های پیرووات دهیدروژناز و α -کتوگلوکوتارات دهیدروژناز (شکل ۲۶-۱۱)، و تیامین تری فسفات تبدیل می‌گردد که در غشاء اعصاب محیطی قرار دارد و به نظر می‌رسد در انتقال امواج عصبی نقش دارد. با از دست رفتن فعالیت پیرووات دهیدروژناز، تولید انرژی مختل شده و پیرووات و لاکتات



داروهای ضد تشنج و نیازهای ویتامینی

داروهای ضد تشنج نظیر فنوباریتال یا دی فنیل هیدانتوئین (DPH) مثال‌های فوق‌العاده‌ای از تعاملات دارو-غذا هستند که مورد توجه پزشکان قرار دارد. به نظر می‌رسد بیماری متابولیکی استخوان مهمترین اثر جانبی درمان طولانی با داروی ضد تشنج می‌باشد. در حالی که کودکان و بالغینی که این داروها را مصرف می‌کنند به ندرت دچار راشیتسم یا نرمی استخوان شدید می‌شوند، تا ۶۵٪ افرادی که تحت درمان طولانی -مدت قرار دارند دارای مقادیر غیرطبیعی پایین کلسیم و فسفر سرم و مقدار غیرطبیعی بالای فسفاتاز قلیایی هستند و برخی بافت استخوان را از دست می‌دهند. به نظر می‌رسد مکمل ویتامین D هم هیپوکلسمی و هم استئوپنی را اصلاح می‌کند. یک داروی ضد تشنج همچنین سبب افزایش نیاز به ویتامین K می‌شود که نتیجه آن می‌تواند افزایش میزان بروز بیماری هموراژیک در اطفالی باشد که از مادران تحت درمان با داروی ضد تشنج متولد می‌شوند. به نظر

می‌رسد که داروهای ضد تشنج نیاز به اسید فولیک و B₆ را افزایش می‌دهند. مقادیر فولات سرمی پایین در ۷۵٪ بیماران تحت درمان با داروهای ضد تشنج دیده می‌شود و در صورت عدم استفاده از مکمل، تا ۵۰٪ آنها ممکن است دچار کم‌خونی مگالوبلاستیک شوند. این موضوع در خانم‌هایی حائز اهمیت که در سنین باروری قرار دارند. وقتی جنین در داخل رحم در معرض داروهای ضد صرع قرار می‌گیرد، خطر بدشکلی‌های مادرزادی، به‌خصوص نقص‌های لوله عصبی، نسبت به جمعیت عمومی دو برابر می‌شود. میزان مجاز توصیه‌شده اسید فولیک برای زنان باردار ۶۰۰ μg در روز می‌باشد و لازم است در افراد تحت درمان با داروهای ضد تشنج افزایش یابد. از آنجایی که فولات ممکن است سرعت متابولیسم برخی داروهای ضد تشنج را افزایش دهد، مهم است اسید فولیک اضافی تجویز نشود.

تجمع می‌یابند. از دست رفتن فعالیت α-کتوگلوکوتارات دهیدروژناز همراه با کاهش ذکر بوکسیلاسیون اکسیداتیو α-کتو اسیدها می‌باشد (ص ۷۵). علائم کمبود تیامین مربوط به درگیری بافت عصبی بوده و ممکن است ناشی از نقش مستقیم تیامین تری فسفات در انتقال عصبی یا تجمع پیرووات و لاکتات در بافت عصبی باشد. تیامین پیروفسفات همچنین برای واکنش‌های ترانس‌کتولاز و ترانس‌آلدولاز مسیر پنتوز فسفات مورد نیاز است. از اندازه‌گیری ترانس‌کتولاز گلبول قرمز خون معمولاً برای ارزیابی وضعیت تیامین موجود در بدن استفاده می‌شود.

علائم خفیف کمبود تیامین شامل کاهش اشتها، یبوست، تهوع، افسردگی ذهنی، نوروپاتی محیطی، تحریک‌پذیری و خستگی می‌باشند. این علائم در بیشتر موارد در افراد مسن و گروه‌های کم درآمد دارای رژیم‌های غذایی محدود دیده می‌شوند. اغتشاش ذهنی، آتاکسی (راه رفتن ناپایدار و ناتوانی عمومی در کنترل ظریف فعالیت‌های حرکتی) و افتالموپلژی (از دست رفتن هماهنگی چشم) از علائم کمبود نسبتاً شدید تیامین می‌باشند. این مجموعه علائم را سندروم ورنیک-کورساکوف^۱ گویند و بیشتر در افراد الکلی مزمن مشاهده می‌گردند (ارتباط بالینی ۵-۲۶). کمبود شدید تیامین را بری‌بری^۲ گویند. بری‌بری خشک با علائم عصبی - عضلانی پیشرفته، شامل آتروفی عضلانی و ضعف عضلانی، مشخص می‌گردد. وقتی این وضعیت با ادم همراه می‌شود، بیماری را بری‌بری مرطوب گویند. هر دو شکل بری‌بری می‌توانند با یک نوع غیر معمول نارسایی قلبی همراه باشد که با برون

1. Wernicke-Korsakoff

2. Beriberi

ملاحظات تغذیه‌ای در الکلی‌ها

الکلی‌های مزمن در معرض خطر بالای علائم عصبی ناشی از کمبود تیامین و پیریدوکسین و مشکلات هماتولوژیکی ناشی از کمبود فولات و پیریدوکسین قرار دارند. این کمبودها لزوماً تنها به دلیل فقر غذایی نبوده و اغلب یک عامل تشدیدکننده قوی وجود دارد. الکل سبب تغییرات پاتولوژیکی در مجرای گوارش می‌شود که مستقیماً با جذب برخی مواد غذایی تداخل می‌کند. به نظر می‌رسد آسیب کبدی شدید همراه با الکلیسم مزمن با ذخیره‌سازی و فعال‌سازی مواد غذایی و ویتامین‌ها تداخل کند.

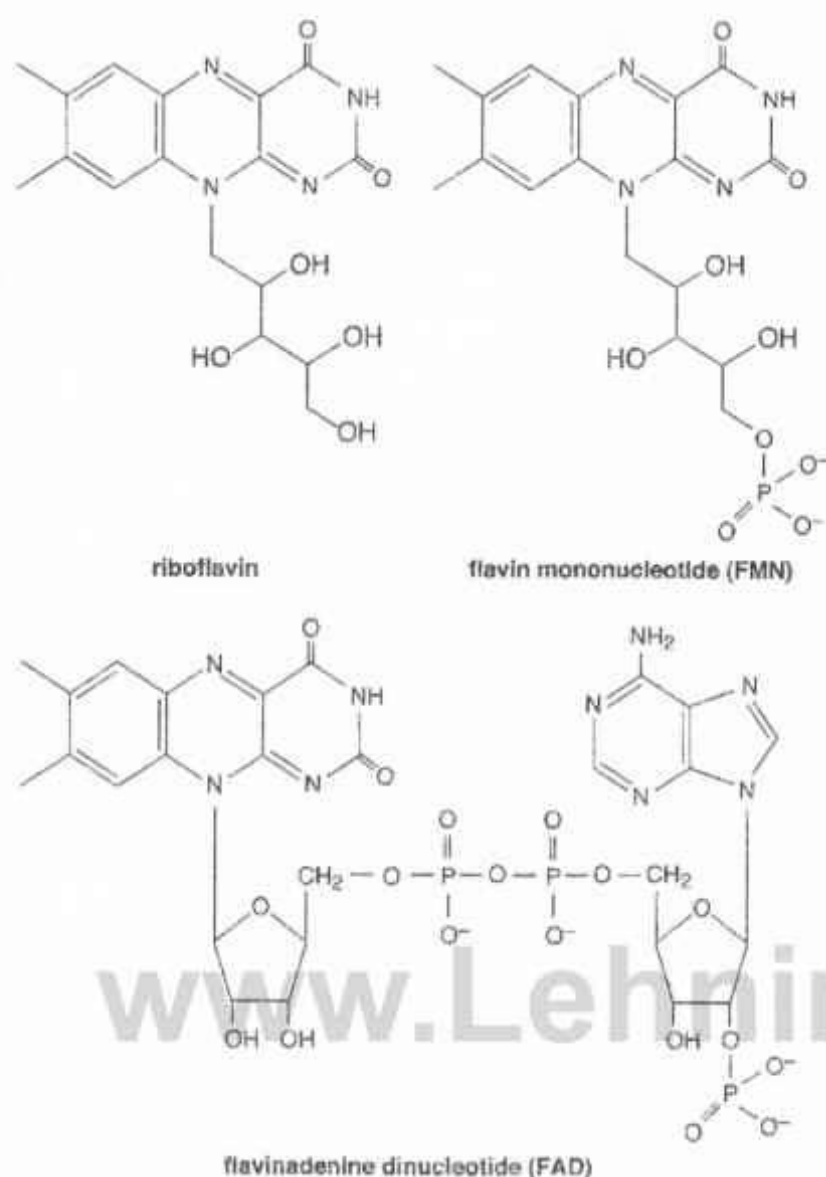
تا ۴۰٪ الکلی‌های بستری در بیمارستان، به دلیل کمبود فولات، دچار خونسازی مگالوبلاستیک هستند. الکل با جذب فولات تداخل نموده و سیروز الکلی منجر به اختلال در ذخیره‌سازی فولات می‌شود. ۳۰٪ دیگر الکلی‌های بستری دچار کم‌خونی سیدروپلاستیک هستند و یا سیدرو-بلاست‌های قابل‌شناسایی در سلول‌های اریتروئید مغز استخوان دارند که مشخصه کمبود پیریدوکسین است. برخی الکلی‌ها دچار نوروپاتی محیطی می‌شوند که به مکمل پیریدوکسین پاسخ می‌دهد. این مشکل ممکن است ناشی از اختلال در فعال‌سازی یا افزایش تخریب پیریدوکسین باشد. به خصوص استالیدید (محصولی از متابولیسم الکل) جایگزین پیریدوکسال فسفات در پروتئین حامل پلاسمایی آن شده و نتیجه آن تجزیه سریع به ترکیبات غیرفعال و دفع می‌باشد.

برجسته‌ترین ناهنجاری سندروم ورنیک-کورساکوف می‌باشد. علائم شامل اختلالات ذهنی، آتاکسی (راه‌رفتن ناپایدار و عدم وجود هماهنگی ظریف حرکتی)، و حرکات ناهماهنگ چشم می‌باشند. نارسایی احتقانی قلب مشابه حالتی که در بیماری بری‌بری مشاهده می‌گردد نیز رخ می‌دهد. در حالی که این سندروم ممکن است تنها ۱-۳٪ موارد ناهنجاری‌های

عصبی مرتبط با الکل را شامل شود، پاسخ به مکمل تیامین برجسته می‌باشد. کمبود تیامین احتمالاً حاصل اختلال در جذب می‌باشد، هرچند سیروز الکلی نیز ممکن است بر روی ذخیره‌سازی تیامین در کبد تأثیر داشته باشد. کمبود اکثر ویتامین‌های محلول در آب رخ داده و گاهی موارد الکلی اسکوروبوت و پلاگر الکلی گزارش می‌شود. مصرف مزمن الکل منجر به توزیع مجدد ذخایر ویتامین A در بدن می‌شود. ذخایر کبدی سریعاً تخلیه می‌شوند، در حالی که ویتامین A موجود در سرم و سایر بافت‌ها ممکن است طبیعی یا قدری بالا باشند. به‌طور آشکار، اتانل سبب افزایش به حرکت درآمدن ویتامین A از کبد و افزایش کاتابولیسم کبدی ویتامین A به متابولیت‌های غیرفعال توسط سیستم سیتوکروم P450 کبدی می‌شود. بیماران الکلی کاهش تراکم استخوانی و افزایش میزان بروز پوکی استخوان را دارند. این موضوع ممکن است با نقص در مرحله ۲۵-هیدروکسیلاسیون کبدی و افزایش متابولیسم ویتامین D به محصولات غیرفعال توسط سیستم سیتوکروم P450 ارتباط داشته باشد. الکلی‌ها عموماً مقادیر سرمی پایین روی، کلسیم و منیزیم را به دلیل مصرف غذایی کم و افزایش دفع ادراری دارند. کم‌خونی فقر آهن بسیار نادر است، مگر اینکه خونریزی گوارشی و یا عفونت مزمن وجود داشته باشد. در حقیقت، آهن اضافی مشکل معمول‌تری در الکلی‌ها است. بسیاری از نوشیدنی‌های الکلی حاوی مقادیر نسبتاً بالایی از آهن هستند و الکل ممکن است جذب آهن را افزایش دهد.

ده قلبی بالا مشخص می‌شوند. بری‌بری اساساً در جمعیت‌هایی مشاهده می‌گردد که منحصراً وابسته به برنج پوست‌کنده^۱ می‌باشند، هرچند گاهی نارسایی قلبی در الکلی‌ها نیز مشاهده می‌گردد. قهوه و چای حاوی موادی هستند که تیامین را تخریب می‌کنند، ولی با مصرف طبیعی مشکلی را به وجود نمی‌آورند. غنی‌سازی معمول غلات سبب تضمین دریافت مقادیر کافی اکثر آمریکایی‌هایی شده است که رژیم غذایی مخلوط دارند.

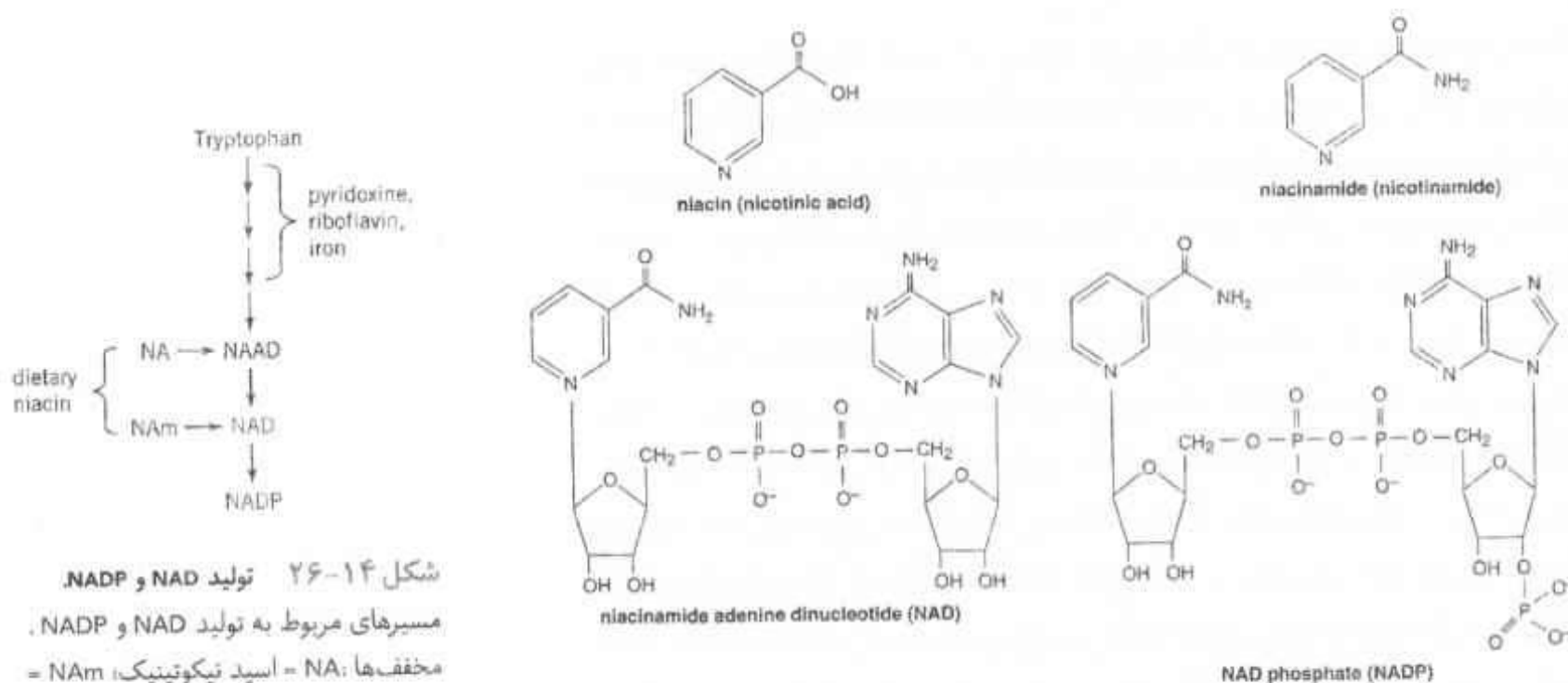
1. Polished rice



شکل ۱۲-۲۶ ساختمان‌های مربوط به ریوفلاوین، فلاوین منونوکلوئید (FMN) و فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتید (FAD).

ریوفلاوین کوآنزیم‌های FMN و FAD را تولید می‌کند.

ریوفلاوین (شکل ۱۲-۲۶) پیش‌ساز فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتید (FAD) و فلاوین منونوکلوئید است که هر دو کوآنزیم‌های شرکت‌کننده در انواع وسیعی از واکنش‌های ردوکی هستند که برای تولید انرژی و تنفس سلولی ضروری می‌باشند. ریوفلاوین همچنین برای به‌حرکت درآمدن آهن لازم است و کمبود ریوفلاوین در هنگام مصرف پایین آهن می‌تواند منجر به کم‌خونی شود. علائم مشخص کمبود ریوفلاوین شامل التهاب گوشه لب و درماتیت فلسی (به‌خصوص در اطراف چین‌های بینی-لبی و نواحی اسکروتوم) می‌باشند. بهترین آنزیم برای ارزیابی وضعیت ریوفلاوین، گلوکاتایون ردوکتاز گلبول‌های قرمز می‌باشد. غذاهای غنی از ریوفلاوین شامل شیر، گوشت، تخم مرغ و فرآورده‌های غلات می‌باشند. در این کشور، کمبود ریوفلاوینی کاملاً نادر است و معمولاً در الکلی‌های مزمن مشاهده می‌گردد. هیپوتیروییدسم سبب کاهش تبدیل ریوفلاوین به FMN و FAD می‌شود، ولی مشخص نیست که تأثیری بر روی نیازهای ریوفلاوینی داشته باشد.



شکل ۱۴-۲۶ تولید NAD و NADP.
مسیرهای مربوط به تولید NAD و NADP.
مخفف‌ها: NA = اسید نیکوتینیک، NAM =
اسید نیکوتینامید و NAAD = اسید نیکوتینامید
آدنین دی‌نوکلئوتید.

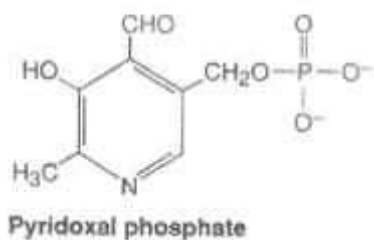
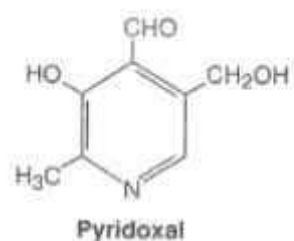
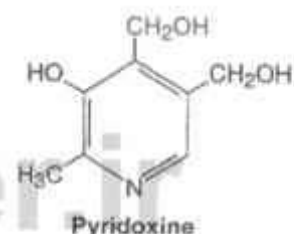
نیاسین تولید کوآنزیم‌های NAD و NADP می‌کند

نیاسین (شکل ۱۳-۲۶) به معنی واقعی ویتامین نیست، زیرا قابل سنتز از تربیتوفان می باشد (شکل ۱۴-۲۶). هرچند، تبدیل تربیتوفان به نياسين نسبتاً ناكارآمد است (برای تولید ۱ mg نياسين نیاز به ۶۰ mg تربیتوفان می باشد) و تنها زمانی انجام می شود که تمامی نیازهای بدن به تربیتوفان (برای سنتز پروتئین، تولید سروتونین و ملاتونین، و تولید انرژی) برطرف شده باشد. از آنجایی که برای سنتز نياسين نیاز به پیریدوکسین، ریپوفلاوین و آهن می باشد (شکل ۱۴-۲۶)، این سنتز با یک رژیم غذایی مرزی^۱، ناكارآمد است. نياسين (اسید نیکوتینیک) و نياسینامید (نیکوتینامید) غذایی به کوآنزیم های بی همتای اکسیداسیون-احیاء NAD و NADP تبدیل می شوند (شکل ۱۴-۲۶). این کوآنزیم ها در بسیاری از واکنش های ردوکس و تنفس سلولی به عنوان گیرنده الکترون یا دهنده هیدروژن عمل می کنند. NAD همچنین برای واکنش پلی-ADP-ریبوز پلیمراز لازم می باشد که قسمتی از سیستم شناسایی آسیب DNA سلولی بوده و همانندسازی DNA، ترمیم DNA و پیشرفت چرخه سلولی را تنظیم می کند.

کمبود نیاسین مرزی منجر به گلویت (قرمزی) زبان می شود که تا حدودی مشابه کمبود ریبوفلاوین است. کمبود شدید منجر به پلاگر^۱ می گردد که با سه D مشخص می شود: درماتیت^۲، اسهال^۳ و زوال عقلی^۴. درماتیت معمولاً تنها در نواحی پوستی دیده می شود که در معرض نور خورشید قرار دارند و قرینه هستند. علائم عصبی با دژنراسیون واقعی

۱. با حداقل میزان مورد نیاز مترجم

بافت عصبی مرتبط است. به دلیل غنی سازی غذایی، پلاگر در جهان توسعه یافته نادر است و اساساً در الکلی ها، بیماران مبتلا به سوء جذب شدید و در افراد مسن دارای رژیم های غذایی بسیار محدود دیده می شوند، حاملگی، شیردهی و بیماری مزمن منجر به افزایش نیاز به نیاسین می شوند، ولی معمولاً مقادیر کافی آن بایک رژیم غذایی متنوع فراهم می گردد. غنی ترین منابع نیاسین شامل گوشت، بادام زمینی و سایر حبوبات و غلات غنی شده می باشند. از دوزهای فارماکولوژیکی (روزانه ۴/۰-۱/۴ g) اسید نیکوتینیک برای کاهش میزان LDL-کلسترول و تری گلیسرید و همچنین افزایش میزان HDL-کلسترول استفاده می شود. به نظر می رسد که کاهش LDL-کلسترول و تری گلیسرید ناشی از مهار مستقیم و غیررقابتی دی آسیل گلیسرول آسیل ترانسفراز-۲ می باشد که یک آنزیم کلیدی در سنتز تری گلیسرید می باشد. کاهش سنتز تری گلیسرید کبدی منجر به تخریب آپو B داخل سلولی و کاهش ترشح ذرات VLDL می شود. به نظر می رسد افزایش مقادیر HDL ناشی از اثر نیاسین بر یک گیرنده آپو A-I کبدی است که برداشت ذرات HDL از گردش خون را مهار می کند. اثرات جانبی درمان با نیاسین شامل قرمزی پوست^۱، هیپراوریسمی، و افزایش آنزیم های کبدی می باشند. با استفاده از نیکوتینامید یا فراورده های اسید نیکوتینیک با آزادسازی آهسته می توان از قرمزی پوست پیشگیری نمود، ولی همچنان پایش دقیق بیمار از نظر تغییرات کبدی لازم می باشد.



پیریدوکسین (ویتامین B₆) تولید کوآنزیم پیریدوکسال فسفات می کند
پیریدوکسین، پیریدوکسامین و پیریدوکسال اشکال طبیعی ویتامین B₆ هستند (شکل ۱۵-۲۶). این اشکال به شکل کارآمدی به پیریدوکسال فسفات تبدیل می شوند که برای سنتز، کاتابولیسم و تبدیل متقابل اسیدهای آمینه لازم می باشد. پیریدوکسال فسفات برای واکنش های ترانس آمیناز ضروری است که امکان تبدیل متقابل اسیدهای آمینه و ورود آنها به مسیرهای تولید انرژی (ص ۱۰۱۲) را فراهم می سازد و بنابراین می تواند به عنوان یک ویتامین آزادکننده انرژی در نظر گرفته شود. برخی علائم کمبود شدید مشابه سایر ویتامین های آزادکننده انرژی است. این ویتامین همچنین برای سنتز نوروترانسمیترهای سروتونین، نوراپی نفرین، اپی نفرین و اسید ۷-آمینو بوتیریک (GABA) و برای سنتز اسفنگولیپیدهای لازم برای تولید میلین، ضروری می باشد. این موضوع وجود تحریک پذیری، حالت عصبی و افسردگی همراه با کمبود ملایم و نوروپاتی محیطی و تشنجات همراه با کمبود شدید را توجیه می کند. این ویتامین برای سنتز اسید ۵-آمینولولینیک لازم می باشد که پیش ساز هم است؛ به علاوه کمبود ویتامین B₆ می تواند منجر به کم خونی میکروسیتی سیدروبلاستیک شود. پیریدوکسال فسفات از طریق ایجاد یک اتصال کووالان با یک ریشه لیزین گلیکوژن فسفریلاز سبب پایداری این آنزیم می شود. این موضوع ممکن است

شکل ۱۵-۲۶ ساختمان های مربوط به ویتامین B₆.

کاهش تحمل گلوکز در موارد کمبود این ویتامین را توجیه کند، با این وجود به نظر می‌رسد B_6 اثرات مستقیمی نیز بر روی گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی دارد. پیریدوکسال فسفات همچنین برای تبدیل هموسیتین به سیستین لازم است. هیپرهموسیتینمی همراه با افزایش خطر بیماری قلبی-عروقی و کاهش قدرت شناخت در افراد مسن می‌باشد (قسمت ۷-۲۶ را ببینید).

نیاز غذایی B_6 تقریباً متناسب با محتوای پروتئینی رژیم غذایی است. در هنگام بارداری و شیردهی نیاز افزایش می‌یابد. ویتامین B_6 انتشار گسترده‌ای در مواد غذایی دارد، ولی گوشت، سبزیجات، غلات کامل و زرده تخم مرغ در میان غنی‌ترین منابع هستند. تصور می‌شد که رژیم متوسط آمریکایی مقادیر کافی B_6 را داشته باشد و به همین دلیل معمولاً به آرد و سایر مواد غذایی غنی شده اضافه نمی‌شد. هرچند، ممیزی‌های غذایی اخیر دریافته‌اند که کسر قابل توجهی از جمعیت US مقادیر کمتر از میزان توصیه شده را مصرف می‌کنند.

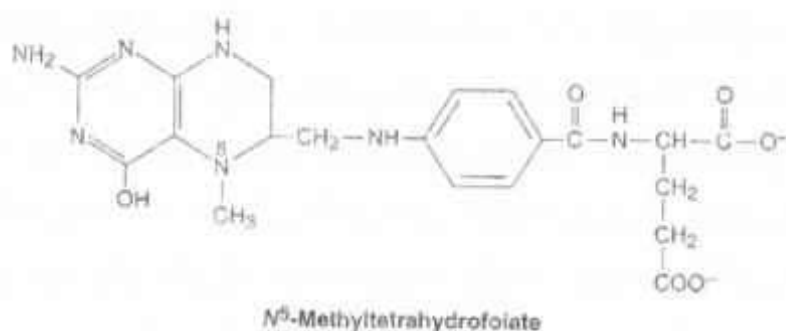
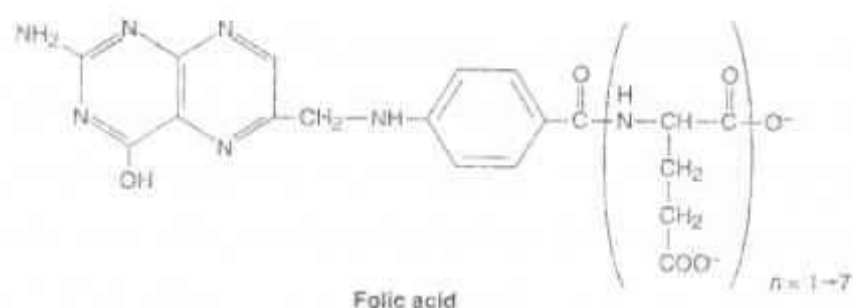
اسید پانتوتنیک و بیوتین تولید کوآنزیم‌هایی می‌کنند که در متابولیسم انرژی نقش دارند

اسید پانتوتنیک جزئی از کوآنزیم آ (CoA) و بخش فسفوپانتوتین اسید چرب سنتاز می‌باشد و برای کاتابولیسم چربی، پروتئین و کربوهیدرات از طریق چرخه اسید سیتریک و سنتز اسید چرب و کلسترول لازم می‌باشد. تاکنون بیش از ۷۰ آنزیم شرح داده شده‌اند که از CoA یا مشتق آن استفاده می‌کنند. لذا می‌توان انتظار داشت که کمبود اسید پانتوتنیک می‌تواند همراه با مشکلات جدی در انسان باشد. ولی این طور نیست زیرا (۱) اسید پانتوتنیک انتشار بسیار گسترده‌ای در مواد غذایی طبیعی دارد که احتمالاً انعکاسی از نقش متابولیک گسترده آن است و (۲) وقتی کمبود اسید پانتوتنیک رخ می‌دهد، معمولاً همراه با کمبودهای غذایی متعدد است و بنابراین به سختی می‌توان این علائم را اختصاصاً با کمبود اسید پانتوتنیک مرتبط نمود.

بیوتین اتصال کووالان به گروه ϵ -آمینوی یک ریشه لیزین در پیرووات کربوکسیلاز، استیل-کوآ کربوکسیلاز، پروپیونیل-کوآ کربوکسیلاز و β -متیل کروتونیل-کوآ کربوکسیلاز دارد. بیوتین در بادام زمینی، شکلات و تخم مرغ وجود دارد و توسط باکتری‌های روده سنتز می‌شود. هرچند ممکن است بیوتینی که توسط باکتری‌های روده سنتز می‌شود در موقعیت یا به شکلی وجود نداشته باشد که همکاری قابل توجهی در بیوتین جذب شده داشته باشد.

اسید α -لیپوئیک نقش‌های متعددی را در بدن ایفاء می‌کند

اسید α -لیپوئیک یک کوآنزیم ضروری برای واکنش‌های پیرووات دهیدروژناز، α -کتو-گلوتارات دهیدروژناز و دهیدروژناز α -کتو اسید با زنجیر شاخه دار می‌باشد، لذا نقش مهمی در تولید انرژی از طریق چرخه اسید سیتریک برعهده دارد. در داخل سلول‌ها، این



شکل ۱۶-۲۶ ساختمان اسید فولیک و N^5 -متیل تتراهیدروفولات.

ترکیب به اسید دی هیدرولیپویک احیاء می شود که یک آنتی اکسیدان قوی است. بالاخره اسید α -لیپویک فعالیت آدنیلات کیناز، $\text{PPAR}-\alpha$ و $\text{PPAR}-\gamma$ را با مکانیسم های ناشناخته افزایش می دهد. اثر بر روی $\text{PPAR}-\alpha$ و $\text{PPAR}-\gamma$ ممکن است نتایج مطالعات بالینی را توجیه کند که نشان می دهند مکمل اسید α -لیپویک احتمالاً مصرف گلوکز را بهبود بخشیده و سبب کاهش مقاومت به انسولین در مبتلایان به سندروم متابولیک و دیابت نوع ۲ می شود.

۲۶-۷ • ویتامین های محلول در آب خونساز

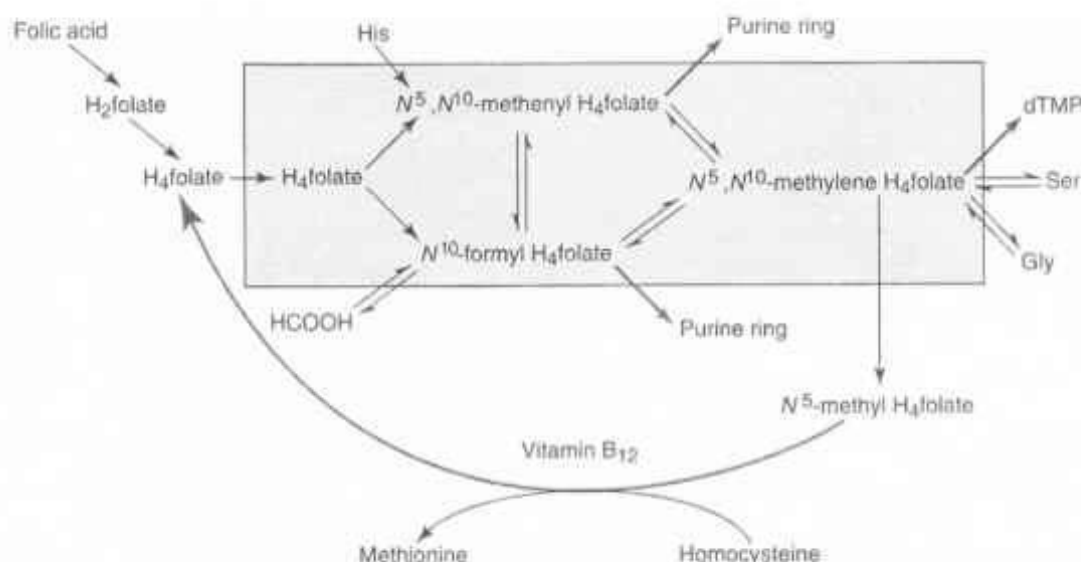
اسید فولیک به صورت تتراهیدروفولات در متابولیسم یک-کربنه فعالیت دارد

اسید پتروئیل گلوتامیک ساده ترین شکل اسید فولیک است. اسید فولیک معمولاً در رژیم غذایی به صورت مشتقات پلی گلوتامات با ۲ تا ۷ ریشه اسید گلوتامیک وجود دارد که از طریق اتصالات γ -پپتیدی اتصال یافته اند (شکل ۱۶-۲۶). آنزیمی تحت عنوان فولیل پولی - γ -گلوتامات کربوکسیلاز II^۱ (گلوتامات کونژوگاز) گلوتامات اضافی را در روده برداشت می کند. اسید فولیک منوگلوتامینه توسط حامل فولات احیاء شده^۲ (RFC) موجود در سلول های مخاطی روده برداشت می شود. سپس این اسید فولیک منوگلوتامینه در خون از طریق گیرنده فولات^۳ (ER) α برداشت شده و دم پلی گلوتامات توسط فولیل پولی - γ -گلوتامات سنتاز اضافه می گردد. آنگاه اسید فولیک پلی گلوتاماته توسط دی هیدروفولات دهیدروژناز (DHFR) به تتراهیدروفولات پلی گلوتامات احیاء می شود (شکل ۱۷-۲۶).

1. Folyipoly- γ -glutamate carboxylase II

2. Reduced folate carrier

3. Folate receptor

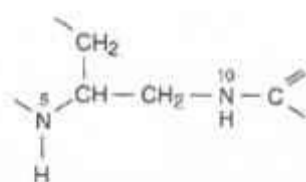
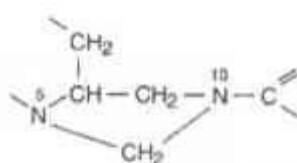
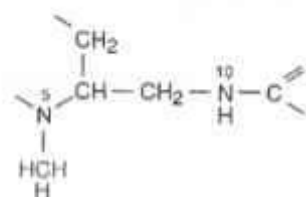
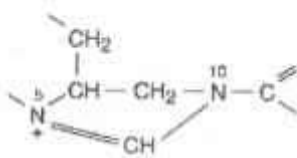
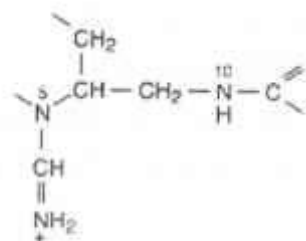
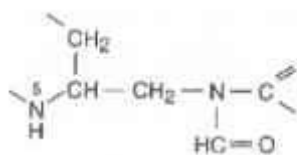


شکل ۱۷-۲۶ نقش‌های متابولیکی اسید فولیک و ویتامین B₁₂ در متابولیسم یک-کربنه. تبدیلات متقابل متابولیکی اسید فولیک و مشتقات آن با پیکان‌های سیاه نشان داده شده‌اند. مسیرهایی که منحصرأوابسته به فولات هستند، با پیکان‌های قرمز نشان داده شده‌اند. واکنش مهم وابسته به B₁₂ تبدیل مجدد N⁵-متیل تتراهیدروفولات (H₄folate) به H₄folate با یک پیکان آبی نشان داده شده است. در داخل کادر، «مخزن» مشتقات یک-کربنه H₄folate نشان داده شده است.

تتراهیدروفولات‌های موجود در داخل سلول اساساً به صورت پلی‌گلوتاماتی وجود دارند که به نظر می‌رسد شکل دارای فعالیت بیولوژیکی است. همچنین تتراهیدروفولات پلی‌گلوتامات در کبد ذخیره می‌شود.

تتراهیدروفولات یک حامل یک-کربنه است که تبدیل متقابل گروه‌های متیل، فورمیل، فوریمینو، متیلن و متیل را تسهیل می‌کند (شکل ۱۸-۲۶ را ببینید). این تبدیلات به قیمت احیاء یا اکسیداسیون نوکلئوتید پیریدینی و در هنگام اتصال بخش کربنی به THF انجام می‌شود. با این تبدیلات امکان استفاده از یک کربن برداشت شده در یک وضعیت اکسیداسیون از یک ملکول برای افزودن به ملکول دیگر با یک وضعیت اکسیداسیون متفاوت فراهم می‌گردد.

در سنتز سرین، گلیسین، پورین‌ها و TMP از مشتقات یک-کربنه مختلف تتراهیدرو-فولات استفاده می‌شود (شکل ۱۷-۲۶ را ببینید). N⁵-متیل تتراهیدروفولات همچنین برای تبدیل وابسته به B₁₂ هموسیستین به متیونین لازم است. هموسیستین یک اسید آمینه غیرضروری است که در هنگام تجمع در داخل سلول، سمی می‌باشد. متیونین پیش‌سازی برای S-آدنوزیل متیونین است که برای واکنش‌های متیلاسیون سلولی، شامل بیوسنتز کولین و متیلاسیون DNA و هیستون‌ها، لازم می‌باشد. لذا وضعیت مناسب فولات نه تنها برای سنتز DNA و تکثیر سلولی، بلکه همچنین برای تنظیم طبیعی بیان ژن مورد نیاز است. کمبود فولات از طریق کاهش دسترسی به پورین‌ها و TMP، مانع سنتز DNA می‌شود. نتیجه توقف سلول در فاز S (ص ۱۳۳۱) می‌باشد که سبب یک تغییر مگالوبلاستیک مشخص در اندازه و شکل هسته و کاهش بلوغ گلبول‌های قرمز خون می‌گردد که نتیجه

Tetrahydrofolate
(H₄folate)N⁵,N¹⁰-Methylene H₄folateN⁵-Methyl H₄folateN⁵,N¹⁰-Methenyl H₄folateN⁵-Formimino H₄folateN¹⁰-Formyl H₄folate

شکل ۱۸-۲۶ مرکز فعال تتراهیدروفولات. N⁵ محل اتصال گروه‌های متیل و فورمیمینو است؛ N¹⁰ محل اتصال فورمیل است؛ گروه‌های متیلن و متیل بین اتم‌های N⁵ و N¹⁰ پل می‌زنند.

آن تولید گلبول‌های قرمز خونی ماکروسیتی با اندازه غیرطبیعی بزرگ و غشاءهای شکننده می‌باشد. لذا کم‌خونی ماکروسیتی همراه با تغییرات مگالوبلاستیک در مغز استخوان مشخصه کمبود فولات است. کمبود فولات در زنان باردار همراه با خطر نقص‌های زمان تولد، به‌خصوص نقص‌های لوله عصبی (ارتباط بالینی ۶-۲۶)، می‌باشد که ممکن است نتیجه تأثیر بر روی تقسیم سلولی یا تنظیم ژن طی نمو باشد. به علاوه، هیپرهموسیتینمی در افراد مسن همراه با افزایش خطر بیماری قلبی-عروقی و کاهش قدرت شناخت است و معمولاً به مکمل اسید فولیک، ویتامین B₆ و ویتامین B₁₂ پاسخ می‌دهد. بالاخره، به نظر می‌رسد که کمبود فولات همراه با اشکال متعددی از سرطان‌ها، به‌خصوص سرطان‌های کولون و سرویکس، می‌باشد.

کمبود فولات حاصل مصرف ناکافی، افزایش نیاز، اختلال در جذب، افزایش تقاضا و اختلال در متابولیسم می‌باشد. برخی ممیزی‌های غذایی مطرح می‌کنند که مصرف ناکافی ممکن است شایع‌تر از آن چیزی باشد که قبلاً تصور می‌شد. همانند اکثر ویتامین‌های دیگر، احتمالاً مصرف ناکافی، در غیاب افزایش نیاز یا کاهش به‌کارگیری، برای آغاز علائم کمبود فولات کافی نمی‌باشد. برای مثال، چندشکلی‌های ژنی که نیاز به فولات را افزایش می‌دهند، ممکن است متداول باشند (ارتباط بالینی ۶-۲۶). افزایش نیاز همچنین در هنگام بارداری و شیردهی رخ می‌دهد. طی سه ماهه سوم نیاز به اسید فولیک تقریباً دو برابر شده است. در ایالات متحده، ۲۰٪ تا ۲۵٪ زنان بارداری که از نظر سایر جنبه‌ها



چندشکلی‌های ژنی و نیاز به اسید فولیک

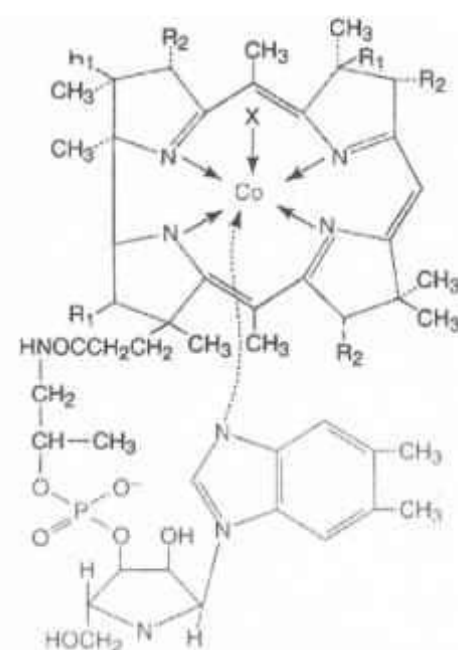
(C/T) هستند. در افراد T/T که رژیم غذایی با فولات پایین دارند، غلظت‌های پلاسمایی فولات به میزان قابل توجهی کمتر بوده و مقادیر هموسیستین پلاسمایی به میزان قابل توجهی بیشتر است. در صورت همراهی با مصرف پایین فولات، ژنوتیپ T/T ممکن است مسئول ۱۵٪ موارد نقص‌های لوله عصبی باشد. به علاوه، به نظر می‌رسد افراد مسن‌تر با ژنوتیپ T/T و مصرف پایین فولات، در خطر بالای سرطان کولون قرار دارند. بررسی فعالی بر روی چندشکلی‌های ژنتیکی ژن‌های دیگر متابولیسم فولات در حال انجام می‌باشد. چندشکلی‌ها در تعدادی از ژن‌های دیگر درگیر در متابولیسم تترهیدروفولات یک-کربنه شرح داده شده است، ولی تا به امروز هیچکدام از آنها به طور قطع افزایش خطر نقص‌های لوله عصبی را نشان نداده‌اند. هرچند، جذب فولات توسط روده ممکن است در مادران دارای سابقه حاملگی‌های نقص‌های لوله عصبی کمتر از مادران کنترل باشد. ژنتیک این اثر هنوز تعیین نشده است.

مکمل اسید فولیک خطر نقص‌های لوله عصبی را کم می‌کند و منجر به کاهش میزان هموسیستین سرمی می‌شود که خود خطر بیماری قلبی را پایین می‌آورد. این اطلاعات سبب افزایش RDA اسید فولیک و غنی‌سازی فرآورده‌های غلاتی با اسید فولیک شده است. با این وجود، یک رژیم غذایی مرزی در تمامی بالغین سبب افزایش مقادیر هموسیستین نمی‌شود و تمامی مادران نوزادانی با نقص‌های لوله عصبی متولد نمی‌کنند. چه عاملی پاسخ این افراد به مصرف ناکافی فولات را تعیین می‌کند؟ یک چندشکلی ژنتیکی معمول در ژن ۵،۱۰-متیل‌تترهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) وجود دارد که تولید ۵-متیل‌تترهیدروفولات می‌کند که خود برای تبدیل هموسیستین به متیونین مورد نیاز است (شکل ۱۷-۲۶ را ببینید). یک چندشکلی تک‌نوکلئوتیدی C677T (OMIM ۶۰۷۰۹۳) منجر به جایگزینی والین به جای آلانین می‌شود که فعالیت اختصاصی را کم کرده و سبب کاهش پایداری این آنزیم می‌شود. از نظر این چندشکلی، حدود ۱۲٪ قفقازی‌ها و آسیایی‌ها هموزیگوس (T/T) و ۵۰٪ آنها هتروزیگوس

www.Lehninger.ir

طبیعی هستند، فولات سرمی پایینی دارند، ولی کم‌خونی مگالوبلاستیک واقعی نادر است و معمولاً تنها بعد از حاملگی‌های مکرر مشاهده می‌گردد. هرچند، مقادیر فولات ناکافی طی مراحل ابتدایی بارداری سبب افزایش خطر نقص‌های لوله عصبی می‌شود که یکی از انواع نقص‌های زمان تولد است. رژیم‌های غذایی طبیعی به ندرت $600 \mu\text{g}$ فولات مورد نیاز روزانه را در هنگام بارداری تأمین می‌کنند. به همین دلیل هم اکنون غلات با اسید فولیک تا غلظت $1/4 \mu\text{g}$ در هر گرم محصول غنی می‌شوند. این میزان غنی‌سازی برای افزایش متوسط مصرف اسید فولیک تا روزانه $100 \mu\text{g}$ طراحی شده است. از زمان غنی‌سازی، میزان بروز نقص‌های لوله عصبی تا ۱۹٪ کاهش یافته‌اند. افزودن روزانه $200 \mu\text{g}$ دیگر سبب افزایش حفاظت در برابر نقص‌های لوله عصبی و هیپرهوموسیستینمی می‌شود، ولی این میزان مکمل اسید فولیک سبب پوشاندن علائم کمبود ویتامین B_{12} می‌شود که در ادامه به آن اشاره خواهد شد. لذا اکثر پزشکان به طور معمول مکمل را برای زنان در هنگام حاملگی و برای سالمندان توصیه می‌کنند. کمبود فولات همچنین در الکلی‌ها (ارتباط بالینی ۵-۲۶ را ببینید) و در افراد مبتلا به بیماری‌های سوء جذب شایع است. احتمال دارد داروهای ضد تشنج و ضد بارداری خوراکی با جذب فولات تداخل کنند و به نظر می‌رسد داروهای ضد تشنج سبب افزایش کاتابولیسم فولات‌ها می‌شوند (ارتباط

بالینی ۴-۲۶ را ببینید). استفاده طولانی-مدت این داروها می‌تواند منجر به کمبود فولات شود، مگر آنکه مکمل کافی فراهم گردد. برای مثال، ۲۰٪ بیمارانی که از داروهای ضدبارداری خوراکی استفاده می‌کنند، دچار تغییرات مگالوبلاستیک در اپی‌تلیوم سرویکوواژینال می‌شوند و ۲۰٪ تا ۳۰٪ آنها مقادیر پایین فولات سرم را نشان می‌دهند.



شکل ۱۹-۲۶ ساختمان ویتامین B₁₂ (کوبالامین).

ویتامین B₁₂ (کوبالامین) حاوی کبالت در یک حلقه تتراپیرولی است
کم‌خونی کشنده^۱، یک کم‌خونی مگالوبلاستیک همراه با زوال عصبی به دلیل دمی‌لیناسیون پیش‌رونده بافت عصبی، همیشه کشنده بود تا اینکه در سال ۱۹۲۶ نشان داده شد عصاره کبد سبب درمان این بیماری می‌شود. کارهای بعدی نیاز به یک فاکتور خارجی موجود در کبد و یک فاکتور داخلی تولیدی توسط بدن را نشان دادند؛ این فاکتور خارجی، ویتامین B₁₂ بود. ویتامین B₁₂ حاوی کبالت در حالت کوئوردینانس شش ظرفیتی می‌باشد که در چهار موقعیت با یک حلقه تتراپیرولی (کورین)، در یک موقعیت با نیتروژن بنزایمیدازول و در موقعیت ششم با یکی از لیگاندهای مختلف کوئوردینانت می‌شود (شکل ۱۹-۲۶). اشکال کریستالی B₁₂ که در مکمل‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، معمولاً هیدروکسی-کوبالامین یا سینانوکوبالامین هستند. B₁₂ موجود در مواد غذایی معمولاً به شکل متیل یا ۵'-داکسی‌آدنوزیل متصل به پروتئین وجود دارد. برای استفاده لازم است با هیدرولیز در معده یا به طریق هضم تریپسینی در روده، B₁₂ از پروتئین آزاد شود. سپس ویتامین B₁₂ به فاکتور داخلی اتصال می‌یابد که خود پروتئینی است که توسط معده ترشح می‌شود؛ این پروتئین B₁₂ را برای جذب به ایلئوم حمل می‌کند.

ویتامین B₁₂ تنها در دو واکنش انسانی شرکت می‌کند. مشتق متیله B₁₂ برای متیونین سنتاز لازم است که در آن هموسیستئین به متیونین متیله می‌شود. مشتق ۵-داکسی‌آدنوزیل برای متیل‌مالونیل-کوآ موتاز مورد نیاز است که متیل‌مالونیل-کوآ را به سوکسینیل-کوآ تبدیل می‌کند؛ این یک واکنش کلیدی در هنگام کاتابولیسم والین، ایزولوسین، متیونین، ترئونین، اسیدهای چرب فرد کریل، تیمین و زنجیر جانبی کلسترول است. همان‌طور که می‌توان انتظار داشت، کمبود ویتامین B₁₂ سبب تجمع هموسیستئین و اسید متیل‌مالونیک می‌شود. معتقدند کم‌خونی مگالوبلاستیک همراه با کمبود B₁₂ انعکاسی از اثر B₁₂ بر روی متابولیسم فولات است. سنتز وابسته به B₁₂ متیونین (هموسیستئین + N^۵-متیل-THF ← متیونین + THF) تنها مسیری است طی آن N^۵-متیل-THF می‌تواند به مخزن تتراهیدروفولات برگردد (شکل ۱۷-۲۶ را ببینید). لذا در کمبود B₁₂ اساساً تمامی فولات به شکل این مشتق N^۵-متیل «بدام می‌افتد» که نتیجه آن تجمع N^۵-متیل تتراهیدرو-فولات و کمبود مشتقات تتراهیدروفولاتی است که برای بیوسنتز پورین و dTMP لازم می‌باشند. با پر نمودن مخزن تتراهیدروفولات، مقادیر زیاد فولات مکمل می‌تواند برای غلبه

1. Pernicious anemia

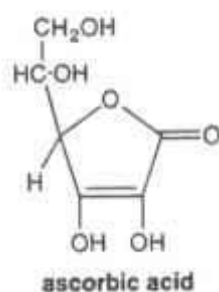
بر کم‌خونی مگالوبلاستیک، ولی نه مشکلات عصبی، مفید باشد. این معمای مربوط به ابهام فعلی در خصوص مقادیر مطلوب برای غنی‌سازی مواد غذایی از فولات می‌باشد. مشکلی که معمولاً بیمار را به نزد پزشک می‌کشاند، کم‌خونی مگالوبلاستیک است. لذا غنی‌سازی معمول مواد غذایی با مقادیر زیاد فولات می‌تواند با پوشاندن این کم‌خونی، مانع از شناسایی کمبود B_{12} تا زمانی شود که آسیب عصبی برگشت‌ناپذیر شود.

تصور می‌رود که تجمع متیل‌مالونیل-کوآ به دو طریق سبب دمیلیناسیون می‌شود. (۱) متیل‌مالونیل-کوآ یک مهارکننده رقابتی مالونیل-کوآ در بیوسنتز اسید چرب است. از آنجایی که غلاف میلینی دائماً در حال نوسازی است، هر نوع مهار شدید بیوسنتز اسید چرب منجر به درژراسیون آن می‌شود. (۲) متیل‌مالونیل-کوآ می‌تواند جایگزین مالونیل-کوآ در سنتز اسیدهای چرب شود که نتیجه آن سنتز اسیدهای چرب با زنجیر شاخه‌دار می‌باشد که ساختمان غشاء را مختل می‌کند. هرچند، علائم عصبی کمبود B_{12} را نمی‌توان به‌طور کامل با این مکانیسم‌ها تشریح نمود، زیرا برای دمیلیناسیون نیاز به تجمع هم اسید متیل‌مالونیک و هم هموسیستتین می‌باشد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که کمبود ویتامین B_{12} همراه با افزایش بیان فاکتور نکروز تومور α ($TNF-\alpha$) و یک فاکتور رشد عصبی 2 (NGF) به همراه کاهش بیان فاکتور رشد اپیدرمی 3 (EGF) و اینترلوکین-۶ (IL-6) در مایع مغزی-نخاعی می‌باشد، ولی مکانیسم این تغییرات و اثر آنها بر روی عملکرد عصبی ناشناخته می‌باشد.

ویتامین B_{12} انتشار وسیعی در مواد غذایی حیوانی، به‌خصوص گوشت، دارد. از آنجایی که B_{12} را تا ۶ سال ذخیره می‌کند، کمبود آن نادر است مگر در سالمندان که مقادیر ناکافی فاکتور داخلی و یا HCl را در معده تولید می‌کنند (ارتباط بالینی ۷-۲۶)، افراد مبتلا به بیماری‌های سوء جذب شدید (ارتباط بالینی ۱-۲۶) و افرادی که برای مدت طولانی رژیم غذایی گیاهی دارند.

۸-۲۶ • سایر ویتامین‌های محلول در آب

اسید آسکوربیک در واکنش‌های احیاء و هیدروکسیلاسیون فعالیت دارد
ویتامین C یا اسید آسکوربیک (شکل ۲۰-۲۶) کوفاکتوری برای اکسیدازهای با عمل مرکب است که در هیدروکسیلاسیون لیزین و پرولین، سنتز کارنی‌تین، و سنتز نوراپی نفرین مورد نیاز می‌باشند. هیدروکسیلاسیون لیزین و پرولین برای ایجاد اتصالات عرضی مناسب در پروتوکلاژن و ایجاد فیبریل‌های طبیعی کلاژن لازم می‌باشد. ویتامین C برای حفظ بافت همبند طبیعی و بهبود زخم لازم است. این ویتامین همچنین برای تشکیل استخوان مورد نیاز می‌باشد، زیرا ماتریکس آلی بافت استخوان بیشتر شامل کلاژن است. کلاژن همچنین جزئی از ماده زمینه‌ای احاطه‌کننده دیواره‌های عروقی است، لذا کمبود ویتامین C منجر به



شکل ۲۰-۲۶ ساختمان ویتامین C (اسید آسکوربیک).

1. Tumor necrosis factor- α

2. Nerve growth factor

3. Epidermal growth factor



نیازهای تغذیه‌ای افراد مسن

در صورتی که انحرافات تغذیه‌ای موجود ادامه یابد، تا سال ۲۰۳۰ یکی از هر پنج آمریکایی بیش از ۶۵ سال خواهد داشت. با این افزایش سن تصور شده، علاقه به تعیین نیازهای تغذیه‌ای افراد مسن افزایش یافته است. تحقیقات اخیر تغییر نیاز افراد مسن به چند ماده غذایی ضروری را نشان می‌دهند. برای مثال، جذب و مصرف ویتامین B_6 با افزایش سن کاهش می‌یابد. ممیزی‌های غذایی به‌طور موافقی نشان داده‌اند که B_6 یک مشکل تغذیه‌ای بسیاری از آمریکایی‌ها می‌باشد و افراد مسن استثناء نیستند. بسیاری از آمریکایی‌های مسن کمتر از ۵۰٪ میزان RDA ویتامین B_6 را دریافت می‌کنند. بسیاری از بالغین مسن دچار گاستریت آتروفیک (کاهش تولید اسید در معده) و کاهش تولید فاکتور داخلی هستند که منجر به جذب ضعیف ویتامین B_{12} می‌شود. میزان هموسیستئین خون که یک فاکتور خطر احتمالی آترواسکلروز، زوال عقلی و بیماری آلزایمر است، اغلب در افراد مسن بالا می‌باشد. هموسیستئین یک محصول فرعی متیلاسیون DNA است و به‌طور طبیعی طی واکنش‌های نیازمند اسید فولیک، B_6 و B_{12} ، به متیونین یا سیستئین متابولیزه می‌شود (شکل ۱۷-۲۶ را ببینید). تنها با استفاده از مکمل این ویتامین‌ها عموماً می‌توان میزان هموسیستئین را طبیعی نمود. ویتامین D نیز می‌تواند مشکل ساز باشد. بسیاری از افراد مسن زمان زیادی را در تماس با نور خورشید سپری نمی‌کنند و تبدیل ۷-دهیدروکالسترول به ویتامین D در پوست و

$25-(OH)D$ به $1,25-(OH)_2D$ در کلیه با افزایش سن کاهش می‌یابد. این عوامل منجر به کمبود $1,25-(OH)_2D$ در افراد مسن می‌شوند که نتیجه آن تعادل منفی کلسیم است. این تغییرات ممکن است در ایجاد پوکی استخوان نقش داشته باشند.

شواهدی برای افزایش نیاز به کرومیوم و روی نیز وجود دارد. به نظر می‌رسد بسیاری از افراد مسن مشکل تبدیل کرومیوم غذایی به کرومودولین دارای فعالیت بیولوژیکی دارند. کمبود کرومیوم می‌تواند با دیابت نوع ۲ در ارتباط باشد. به‌طور مشابه، اکثر افراد مسن بین نیم تا دو سوم RDA مربوط به روی را مصرف می‌کنند، و شرایطی نظیر گاستریت آتروفیک می‌تواند با جذب روی تداخل کند. علائم کمبود روی شامل از دست رفتن قدرت چشایی و ضعف سیستم ایمنی می‌باشد. تمامی این علائم در جمعیت مسن شایع می‌باشند و کمبود روی ممکن است در آن نقش داشته باشد. با این وجود، تمامی خبرها بد نیستند. جذب ویتامین A با افزایش سن بیشتر شده و پاکسازی کبدی آن کاهش می‌یابد، لذا ویتامین A برای مدت بیشتری در گردش خون باقی می‌ماند. نه تنها نیاز به ویتامین A با افزایش سن کاهش می‌یابد، بلکه افراد مسن همچنین می‌بایست دقت لازم برای اجتناب از مسمومیت با ویتامین A را داشته باشند. هرچند این موضوع سبب محدودیت انتخاب غذاها یا مکمل‌های مولتی‌ویتامینی نمی‌شود، ولی عموماً باید از مکمل‌های ویتامین A جداگانه دوری کنند.

شکندگی مویرگی می‌شود. کارنی‌تین برای انتقال اسیدهای چرب زنجیر بلند به داخل میتوکندری مورد نیاز است (ص ۹۳۱) و کاهش میزان کارنی‌تین ممکن است مسئول احساس خستگی همراه با کمبود ویتامین C باشد. از آنجایی که ویتامین C در غده آدرنال متمرکز می‌شود، ممکن است برای واکنش‌های هیدروکسیلاسیون سنتز برخی کورتیکواستروئیدها، به‌خصوص در زمان استرس، مورد نیاز باشد. همچنین به نظر می‌رسد ویتامین C مسیرهای هدایت پیام و بیان ژنی موثر بر سلول‌های آندوتلیال عروقی را تعدیل کند. بالاخره، اسید آسکوربیک همچنین به عنوان یک عامل احیاءکننده غیرآنزیمی عمل می‌کند. برای مثال، این ویتامین با احیاء یون فریک به فرو در معده، به جذب آهن کمک می‌کند. ویتامین C با حفاظت از ویتامین A، ویتامین E و برخی ویتامین‌های B در برابر اکسیداسیون، سبب صرفه‌جویی در آنها می‌شود. این ویتامین مصرف اسید فولیک را از طریق کمک به تبدیل فولات به تتراهیدروفولات یا تولید مشتقات پلی‌گلوتاماتی تتراهیدروفولات، افزایش می‌دهد.

علائم کمبود خفیف ویتامین C شامل شکنندگی مویرگی است که منجر به کبودی راحت و تولید پته‌شی^۱ (خونریزی‌های کوچک نوک سوزنی در پوست) و کاهش صلاحیت ایمنی می‌شود. آسکوربوت^۲ شکل شدیدتر کمبود این ویتامین است که همراه با تأخیر در بهبودی زخم، پوکی استخوان، خونریزی و کم‌خونی می‌باشد. پوکی استخوان حاصل ناتوانی در حفظ ماتریکس آلی کلاژن استخوان می‌باشد که منجر به دمیترالیزاسیون می‌شود. کم‌خونی نتیجه خونریزی وسیع به همراه نقص‌هایی در جذب آهن و متابولیسم فولات می‌باشد.

ویتامین C به راحتی جذب می‌شود، به طوری که کمبود آن همیشه نتیجه کمبود غذایی و یا افزایش نیاز می‌باشد. در هنگام استرس شدید یا تروما، یک کاهش سریع در میزان ویتامین C سرم وجود دارد و بیشتر ذخایر ویتامین C بدن به آدرنال‌ها و یا ناحیه آسیب دیده می‌رود. مشخص نیست که این حرکت به دلیل افزایش تقاضا به ویتامین C می‌باشد و یا تنها به دلیل توزیع مجدد طبیعی به نواحی می‌باشد که در آنجا نیاز بیشتر است. همچنین مشخص نیست که آیا مقادیر سرمی پایین ویتامین C سبب اختلال در عملکرد آن در بافت‌های دیگر بدن می‌شود. اشتراک نظر فعلی این است که کاهش میزان ویتامین C سرمی، نشانه افزایش تقاضا است، ولی توافق کمی در خصوص میزان آن وجود دارد.

استعمال دخانیات سبب کاهش میزان ویتامین C سرمی می‌شود. در حقیقت، RDAs افراد سیگاری روزانه ۱۱۰-۱۲۵ mg ویتامین C در مقابل ۷۵-۹۰ mg برای بالغین غیرسیگاری می‌باشد. به نظر می‌رسد آسیب‌رین برداشت ویتامین C توسط گلبول‌های سفید خون را مهار کند. قرص‌های ضد بارداری خوراکی و کورتیکوستروئیدها نیز میزان سرمی ویتامین C را کاهش می‌دهند. در هر بیماری که این داروها را برای یک مدت طولانی مصرف می‌کند، به خصوص در صورتی که مصرف غذایی ویتامین C کمتر از حد مطلوب باشد، احتمال کمبود مرزی ویتامین C را باید در نظر گرفت.

استفاده از دوزهای بالای ویتامین C برای پیشگیری و درمان سرماخوردگی مورد بحث زیادی قرار دارد. در حالی که به نظر نمی‌رسد مکمل ویتامین C از سرماخوردگی پیشگیری کند، ولی ممکن است علائم را کاهش داده و دوره بیماری را کوتاه کند. نیاز به ویتامین C برای عملکرد طبیعی گلبول‌های سفید و یا کاهش میزان هیستامین توسط آن مطرح شده است. با وجود اینکه احتمالاً عوارض مصرف دوزهای بالای ویتامین C بیش از مصرف داروهای ضد سرماخوردگی نیست که به طور وسیعی مصرف می‌شوند، ولی لازم است به برخی عوارض جانبی مصرف ویتامین C توجه نمود. برای مثال، اگزالات متابولیت اصلی اسید آسکوربیک است. لذا مصرف بالای آسکوربات از نظر تئوری می‌تواند منجر به تولید سنگ‌های کلیوی در افراد مستعد شود. هرچند، اکثر مطالعات نشان داده‌اند که ویتامین C اضافی اساساً به شکل آسکوربات و نه اگزالات دفع می‌شود. مادران بارداری که دوزهای بالای ویتامین C را مصرف می‌کنند، ممکن است نوزادانی را به دنیا آورند که به طور غیرطبیعی

1. Petechiae

2. Scurvy

نیاز بالایی به ویتامین C دارند، ولی این حالت به راحتی درمان می‌شود. UL ویتامین C در ۲۰۰۰ mg در روز تنظیم شده است، زیرا مقادیر زیاده‌تر آن می‌تواند منجر به اسهال در برخی افراد شود.

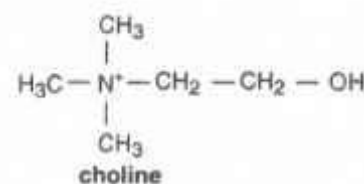
کولین و کارنی‌تین فعالیت‌های متعددی را برعهده دارند

مرسوم است که کولین و کارنی‌تین به عنوان غیرضروری در نظر گرفته شوند، زیرا قابلیت سنتز آنها در بدن وجود دارد. هرچند، اخیراً در تقسیم‌بندی جدید کولین به عنوان ضروری و کارنی‌تین به عنوان ضروری شرایطی^۱ در نظر گرفته شده است. کولین (شکل ۲۱-۲۶) برای سنتز و آزادسازی استیل‌کولین لازم است که خود یک نوروترانسمیتر مهم در حفظ حافظه، کنترل حرکتی و فعالیت‌های دیگر می‌باشد. کولین همچنین پیش‌سازی برای سنتز فسفولیپیدهای فسفاتیدیل‌کولین (لستین) و اسفنگومیلین می‌باشد که برای حفظ عملکرد غشاء، پیام‌رسانی داخل سلولی و انتقال لیپوپروتئین‌های با وزن مخصوص پایین به خارج کبد لازم می‌باشند. فسفاتیدیل‌کولین همچنین برای برداشت کلسترول از بافت‌ها لازم می‌باشد، زیرا سوسترایی برای لستین-کلسترول آسیل ترانسفراز در انتقال معکوس کلسترول می‌باشد (ص ۹۷۶). بالاخره، کولین پیش‌سازی برای بتائین به عنوان یک دهنده متیل می‌باشد.

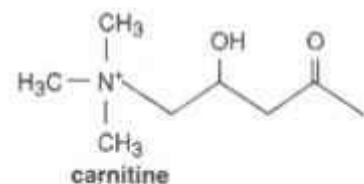
مطالعات انجام‌شده در جوندگان نشان می‌دهند که کمبود کولین سبب افزایش خطر سرطان کبد و کاهش حافظه در حیوانات مسمی می‌شود، ولی این اثرات در انسان نشان داده نشده‌اند. به نظر می‌رسد مکمل‌های کولین و بتائین سبب کاهش مقادیر هموسیستین سرمی در انسان می‌شوند. هرچند، اطلاعات موجود برای یک نتیجه‌گیری قاطع در خصوص اثرات احتمالی مکمل‌های کولین و بتائین بر روی خطر بیماری‌های قلبی-عروقی کافی نیستند.

بخش قابل توجهی از نیاز روزانه کولین را می‌توان در داخل بدن با تبدیل فسفاتیدیل اتانل آمین به فسفاتیدیل کولین توسط آنزیم کبدی فسفاتیدیل اتانل آمین *N*-متیل ترانسفراز (PEMT) برطرف نمود. از آنجایی که کولین در بدن قابل سنتز است و در مواد غذایی فراوان می‌باشد، کمبود کولین بسیار نادر است. مشکلات کبدی (کبد چرب و افزایش آلانین آمینوترانسفراز) که به مکمل کولین پاسخ می‌دهد، در بیماران تحت تغذیه با محلول‌های غذایی غیرخوراکی فاقد کولین، دارای بای‌پس روده کوچک، و مبتلا به سیروز کبدی گزارش شده است. کولین در هنگام نمو جنینی لازم است، زیرا بر روی متیلاسیون DNA جنینی تأثیر می‌گذارد که خود بر روی تکثیر و آپوپتوز سلول پیش‌ساز سلول عصبی اثر دارد. خوشبختانه، در هنگام حاملگی بیان PEMT هفت برابر افزایش می‌یابد.

کارنی‌تین (شکل ۲۲-۲۶) برای انتقال اسیدهای چرب در عرض غشاء میتوکندری مورد نیاز است، لذا برای متابولیسم طبیعی اسید چرب مورد نیاز می‌باشد (ص ۹۳۱). در عضله آنزیمی به نام کارنی‌تین آسیل ترانسفراز از کارنی‌تین برای تبدیل استیل کوآ به آسیل کارنی‌تین



شکل ۲۱-۲۶ ساختمان کولین.



شکل ۲۲-۲۶ ساختمان کارنی‌تین.

1. Conditionally essential

و آزادسازی کوآنزیم آ استفاده می‌کند. این فرایند مهم است، زیرا منبع میتوکندریایی کوآنزیم آ بسیار محدود بوده و ستنز استیل کوآ توسط پیرووات دهیدروژناز طی فعالیت شدید بسیار سریع‌تر از سرعت مصرف آن توسط چرخه اسید سیتریک است. لذا منبع کوآنزیم آ سریعاً تخلیه شده و واکنش پیرووات دهیدروژناز در غیاب واکنش کارنی تین آسیل ترانسفراز خاموش می‌شود. بنابراین در عضله در حال فعالیت، کارنی تین برای متابولیسم اسید چرب و کربوهیدرات مورد نیاز می‌باشد.

از آنجایی که کارنی تین در بدن قابل ستنز است، برای بالغین طبیعی سالم ضروری نیست. هرچند، در مجموع به عنوان ضروری شرایطی در نظر گرفته می‌شود، زیرا ناهنجاری‌های ژنتیکی متابولیسم کارنی تین در انسان شرح داده شده‌اند و برخی از آنها به مکمل کارنی تین پاسخ می‌دهند. کارنی تین برای ورزشکاران یک مکمل غذایی معروف است. هرچند برای اینکه کارنی تین مکمل اثری بر روی میزان کارنی تین عضله داشته باشد، لازم است همراه با کربوهیدرات کافی تجویز شود تا به میزان قابل توجهی مقدار انسولین سرمی را افزایش دهد. اکثر مکمل‌های کارنی تین که در فروشگاه‌ها وجود دارند، تأثیری بر میزان کارنی تین عضله ندارند.

۹-۲۶ • مواد معدنی اصلی

کلسیم نقش‌های فیزیولوژیکی متعددی دارد

کلسیم فراوان‌ترین ماده معدنی موجود در بدن است. بیشتر کلسیم در استخوان قرار دارد، ولی میزان کمی از Ca^{2+} در خارج استخوان و در فرایندهای ضروری متنوعی فعالیت دارد. Ca^{2+} برای آنزیم‌های متعددی مورد نیاز می‌باشد؛ برخی پاسخ‌های هورمونی را وساطت می‌کند؛ برای انعقاد خون، انقباض عضلانی و تحریک‌پذیری عصبی - عضلانی طبیعی لازم می‌باشد. در حقیقت، یک دامنه نسبتاً باریک میزان Ca^{2+} با حیات سازگار است. از آنجایی که حفظ مقادیر ثابت سرمی Ca^{2+} بسیار حیاتی است، یک سیستم کنترل هموستاتیک استاندارد به وجود آمده است (شکل ۶-۲۶ را ببینید). میزان پایین Ca^{2+} سرمی تولید ۱، ۲۵-دی هیدروکسی کله کلسیفرول را تحریک می‌کند که خود سبب افزایش جذب روده‌ای Ca^{2+} می‌شود و، همراه با هورمون پاراتیروئید، جذب مجدد استخوانی را افزایش می‌دهد. لذا وقتی برای مدت طولانی میزان Ca^{2+} غذایی ناکافی است، تقریباً همیشه کلسیم استخوان‌ها از دست می‌رود.

با این حال، به دلیل وجود عوامل دیگری که بر روی دسترسی به Ca^{2+} تأثیر می‌گذارند، نیازهای غذایی Ca^{2+} به میزان زیادی از یک فرد به فرد دیگر متفاوت است. برای مثال، ویتامین D برای مصرف مطلوب کلسیم لازم می‌باشد، در حالی که پروتئین غذایی اضافی ممکن است سبب دفع سریع‌تر Ca^{2+} شود. فعالیت سبب تسهیل در مصرف کلسیم جهت

تولید استخوان می‌شود. مطالعات تعادل کلسیم انجام شده بر روی بومیان پرویی^۱ که تماس زیاد با نور خورشید، فعالیت اضافی و رژیم‌های گیاهی کم پروتئین دارند، نیاز روزانه تنها ۳۰۰-۴۰۰ mg کلسیم را نشان می‌دهند. هرچند، مطالعات مشابهی که در این کشور انجام شده‌اند، همیشه نیازهای بیشتر را نشان داده‌اند و RDA روزانه در ۱۳۰۰-۱۰۰۰ mg تعیین شده است.

علائم کمبود Ca^{2+} مشابه علائم مربوط به کمبود ویتامین D می‌باشد، ولی امکان مشاهده علائم دیگری نظیر کرامپ‌های عضلانی در موارد کمبودهای مرزی وجود دارد. بخش قابل توجهی از کودکان و زنان بالغ فقیر کشور مقدار کافی Ca^{2+} را مصرف نمی‌کنند. این موضوع از اهمیت خاصی برخوردار است، زیرا اینها گروه‌های جمعیتی با نیازهای به‌خصوص بالای Ca^{2+} هستند. به همین دلیل، کنگره U.S برنامه WIC (زنان و کودکان کم سن^۲) را برای تضمین پروتئین، کلسیم و آهن کافی برای خانواده‌های فقیر دارای مادران باردار/شیرده یا دارای اطفال کم سن تصویب کرده است.

ممیزی‌های غذایی نشان می‌دهند که ۴۷-۳۴٪ جمعیت بالای ۶۰ سال، کمتر از EAR مربوط به Ca^{2+} مصرف می‌کنند. این گروهی است که بیشتر در معرض خطر پوکی استخوان قرار دارد که با از دست رفتن ماتریکس آلی استخوان و دمیترالیزاسیون پیشرونده مشخص می‌شود. علل پوکی استخوان چندعاملی و اکثراً ناشناخته هستند، ولی احتمالاً بخشی از آن با متابولیسم Ca^{2+} در ارتباط است (ارتباط بالینی ۸-۲۶). مطالعات اخیر مطرح می‌کنند که مصرف ناکافی Ca^{2+} ممکن است منجر به افزایش فشار خون شود. این موضوع مورد توجه زیادی قرار دارد، زیرا اکثر رژیم‌های غذایی کم-سدیم (که برای بیماران مبتلا به فشار خون بالا توصیه می‌شود) همراه با محدودیت شدید فراورده‌های لبنی می‌باشند که منابع اصلی Ca^{2+} برای آمریکایی‌ها هستند.

منیزیم برای بسیاری از آنزیم‌ها لازم می‌باشد

منیزیم برای فعالیت بسیاری از آنزیم‌ها، به‌خصوص انواعی که نیاز به یک کمپلکس ATP-Mg^{2+} دارند و همچنین برای انتقال عصبی-عضلانی، مورد نیاز است. طی پردازش مواد غذایی محتوای Mg^{2+} به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد و ممیزی‌های غذایی اخیر نشان داده‌اند که متوسط مصرف Mg^{2+} در کشورهای غربی اغلب کمتر از EAR است. کمبود در الکلی‌ها، با مصرف برخی دیورتیک‌ها و در اسیدوز متابولیک رخ می‌دهد. علائم اصلی کمبود منیزیم شامل ضعف، ترمور و آریتمی قلبی است. مکمل Mg^{2+} ممکن است به پیشگیری تولید سنگ‌های اگزالات کلسیم در کلیه کمک کند. همچنین در چندین مطالعه بالینی نشان داده شده است که مکمل Mg^{2+} فشار خون را کاهش می‌دهد و یک رابطه معکوس بین مصرف غذایی Mg^{2+} و خطر سکته وجود دارد.

1. Peruvian Indians

2. Women and Infant Children

رژیم غذایی و پوکی استخوان

مصرف کلسیم را نباید نادیده گرفت. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مصرف کلسیم در دامنه روزانه ۱۵۰۰-۱۰۰۰ mg سبب می‌شود تا دارو یا درمان استروژنی تأثیر بیشتری در حفظ توده استخوان داشته باشد. با وجود اینکه بیشتر توجهات بر روی مصرف کلسیم است، نیاز به یادآوری است که استخوان‌ها تنها از کلسیم ساخته نمی‌شوند. در صورتی که رژیم غذایی دچار کمبود سایر مواد مغذی باشد، آنگاه بکارگیری کلسیم برای تشکیل استخوان مختل خواهد شد. ویتامین C برای ماتریکس استخوان لازم می‌باشد و منیزیم و فسفر اجزاء مهم ساختمان استخوان هستند. ویتامین K و انواع مختلفی از مواد معدنی کمیاب، شامل مس، روی، منگنز و بورون، برای تشکیل استخوان مهم می‌باشند. لذا در صورت وجود کمبود غذایی کلی، مکمل‌های کلسیم ممکن است به شکل مطلوبی بکار گرفته نشوند. ویتامین D برای جذب و بکارگیری کلسیم لازم است. این ویتامین شایسته توجه خاص می‌باشد، زیرا ممکن است مشکلی در افراد مسن باشد (ارتباط بالینی ۷-۲۶ را ببینید) و برخی متخصصین احساس می‌کنند که توصیه‌های اخیر برای مصرف ویتامین D در افراد مسن ممکن است بسیار کم باشد. بالاخره، یک برنامه فعالیتی مناسب درست به اندازه درمان دارویی و رژیم غذایی کافی، برای پیشگیری از کاهش تراکم استخوان مهم می‌باشد.

اتفاق نظر قوی وجود دارد که سال‌های بین ۱۰ تا ۳۵ سالگی که طی آن تراکم استخوان به میزان حداکثر خود می‌رسد، مهمترین زمان برای کاهش خطر پوکی استخوان است. حداکثر تراکم استخوانی که طی این سال‌ها می‌توان بدست آورد، بستگی به میزان مصرف کلسیم و فعالیت دارد، و احتمال تخلیه جدی کلسیم استخوان‌های متراکم بعد از یائسگی کمتر می‌باشد. متأسفانه، اکثر زنان آمریکایی طی این سال‌ها کلسیم بسیار کمتری مصرف می‌کنند. RDA کلسیم روزانه برای زنان ۱۱ تا ۱۸ سال برابر ۱۳۰۰ mg (حداقل ۴ لیوان شیر در هر روز)، برای زنان ۱۹ تا ۵۰ سال برابر ۱۰۰۰ mg (حداقل ۳ لیوان شیر در هر روز) و برای بالای ۵۰ سال برابر ۱۲۰۰ mg (۴ لیوان شیر در هر روز) می‌باشد. برخی متخصصین معتقدند نیازهای کلسیمی زنان بعد از یائسگی حتی می‌تواند بیشتر باشد. در سال ۱۹۹۴، یک پانل مشترک NIH مربوط به پوکی استخوان، مصرف روزانه ۱۵۰۰ mg کلسیم توسط زنان بعد از یائسگی را مطرح نمود. متأسفانه، میانگین مصرف کلسیم برای زنان ۱۹ ساله و بیشتر تنها حدود ۵۰۰ mg در روز است و با توجه به توجه اخیر به محتوای چربی فرآورده‌های لبنی، به نظر می‌رسد که میزان دریافت کلسیم به جای افزایش، کاهش یافته است. لذا ضرورت تشویق برای افزایش مصرف کلسیم در این گروه واضح می‌باشد. حتی با درمان دارویی برای پیشگیری از پوکی استخوان،

۱۰-۲۶ • مواد معدنی کمیاب

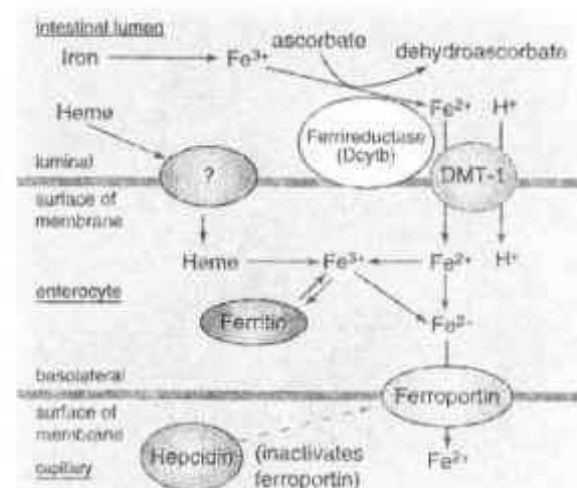
کمبود آهن سبب کم‌خونی و کاهش صلاحیت ایمنی می‌شود

آهن جزئی از هم موجود در هموگلوبین و میوگلوبین مورد نیاز برای انتقال O_2 ؛ سیتوکروم‌ها که در انتقال میتوکندریایی الکترون نقش دارند؛ آنزیم‌های P_{450} که در واکنش‌های هیدروکسیلاسیون شرکت دارند؛ و آنزیم لیزوزومی میلوپراکسیداز مورد نیاز برای کشتن باکتری‌ها و سایر عوامل بیماری‌زا، می‌باشد. پروتئین‌های آهن غیرهمی نظیر ریبونوکلوئید ردوکتاز در تعدادی از واکنش‌های ردوکس نیز نقش دارند. لذا آهن برای انتقال O_2 ، متابولیسم انرژی، تکثیر سلولی، و دفاع ایمنی در برابر عوامل بیماری‌زا لازم می‌باشد. کل آهن بدن انسان ۳ تا ۴ گرم است. دو سوم این میزان در داخل بخش همی گلبول‌های قرمز قرار دارد. در حالت طبیعی، گلبول‌های قرمز تنها ۱۲۰ روز عمر می‌کنند؛ این به آن معنی است که روزانه گلبول‌های قرمز حاوی حدود ۲۰ mg آهن توسط سیستم رتیکولوآندوتلیال تخریب

می‌شود. خوشبختانه، تقریباً تمامی آهن دوباره مصرف می‌شود. تنها راه دفع خالص آهن در مردان و زنان یائسه، دفع سلول‌های روده و پوست می‌باشد که معادل روزانه ۱-۲ mg می‌باشد. خونریزی ناشی از قاعدگی و بیماری و همچنین افزایش حجم خون در کودکان منجر به افزایش نیاز به آهن در این گروه‌های جمعیتی می‌شود. در صورتی که کارایی جذب ۱۵-۱۰٪ باشد، RDA مردان بالغ طبیعی روزانه ۸ mg و در زنان دارای قاعدگی روزانه ۱۸ mg می‌باشد. این میزان برای زنان باردار روزانه ۲۷ mg است. با وجود اینکه براحته می‌توان روزانه ۸ mg آهن را از یک رژیم غذایی طبیعی به دست آورد، ۱۸ mg در بهترین شرایط مرزی می‌باشد و تقریباً هرگز نمی‌توان ۲۷ mg را به دست آورد. بهترین منابع غذایی شامل گوشت، حبوبات خشک^۱، میوه‌جات خشک و فراورده‌های غلاتی غنی شده می‌باشند.

در حالی که آهن برای حیات کاملاً ضروری است، فوق‌العاده سمی نیز می‌باشد. آهن آزاد می‌تواند از طریق واکنش فنتون^۲ تولید رادیکال‌های آزاد خطرناک کند و آهن آزاد موجود در گردش خون می‌تواند از رشد عوامل بیماری‌زای میکروبی حمایت نموده و سبب افزایش خطر عفونت‌های سیستمیک شود. لذا آهن در داخل سلول توسط فریتین و در داخل گردش خون توسط ترانسفرین پنهان می‌شود. آپوفریتین (واژه‌ای برای اشاره به فریتین قبل از اتصال به آهن) کمپلکسی متشکل از ۲۴ زیرواحد با ظرفیت اتصال به ۴۵۰۰ اتم آهن می‌باشد. هر ملکول آپوفریتین مخلوطی از دو زیرواحد بسیار مشابه می‌باشد. آپوفریتین موجود در بافت مقداری از هر دو زیرواحد را دارد، ولی شکل H در سلول‌های خونی هسته‌دار و قلب غالب است، در حالی که زیرواحد L در کبد و طحال غالب می‌باشد. ترانسفرین یک زنجیر پلی‌پپتیدی واحد با دو جایگاه اتصالی است. وقتی آهن سلولی از ظرفیت اتصالی آپوفریتین فراتر می‌رود، به صورت مخلوط بی‌شکلی از هیدروکسید آهن، فسفات آهن و پروتئین‌ها، در سطح خارجی فریتین تحت عنوان هموسیدرین^۳ در کبد، قلب، پانکراس و هیپوفیز رسوب می‌کند که منجر به اختلال در فعالیت عضو می‌شود.

به دلیل اینکه دفع آهن (دفع سلول‌های بافتی و گلبول‌های قرمز) می‌تواند به شکل تنظیم‌نشده رخ دهد، تنظیم همئوستاز آهن تقریباً به‌طور کامل در سطح برداشت آهن و انتقال از روده به گردش خون رخ می‌دهد. برداشت آهن توسط روده در شکل ۲۳-۲۶ خلاصه شده است. برداشت آهن هم در روده کارآمدتر می‌باشد، ولی در حال حاضر مکانیسم برداشت آهن هم مشخص نیست. هضم پروتئین‌های آهن غیرهمی در مجرای روده منجر به آزادسازی آهن در وضعیت +۳ می‌شود. برای ادامه متابولیسم آهن، وضعیت اکسیداسیون آن مهم می‌باشد. آهن در وضعیت +۲ از عرض غشاءهای سلولی انتقال داده می‌شود و با وضعیت +۳ ذخیره شده و یا انتقال داده می‌شود. لذا فری‌ردوکتازها و فرواکسیدازها نقش مهمی در متابولیسم آهن دارند. در روده، Fe^{3+} توسط فعالیت فری‌ردوکتاز سیتوکروم b دئودنومی (DCytb) احیاء می‌شود. آسکوربات منبع اصلی اکسی‌والان‌های احیاءکننده برای



شکل ۲۳-۲۶ برداشت و انتقال آهن توسط روده. مخفف‌ها: DCytb: سیتوکروم b فری‌ردوکتاز دئودنومی روده؛ و DMT-1: انتقال‌دهنده فلز دوظرفیتی ۱.

1. Dried legumes

2. Fenton reaction

3. Hemosiderin

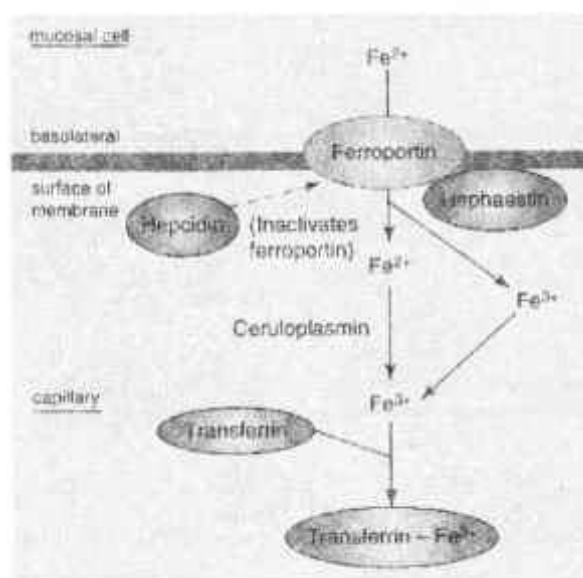
Dcytb می‌باشد، لذا وقتی به‌طور همزمان مواد غذایی با محتوای بالای ویتامین C خورده می‌شوند، جذب آهن غیرهمی به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد.

Fe^{2+} توسط یک انتقال‌دهنده به‌نام انتقال‌دهنده فلز دوظرفیتی^۱ (DMT-1) به داخل سلول‌های مخاطی روده انتقال داده می‌شود. همان‌طور که از نام این انتقال‌دهنده مشخص است، DMT-1 همچنین می‌تواند چندین فلز انتقالی دیگر را انتقال دهد که همانند روی، مس و منگنز به‌طور طبیعی به حالت $2+$ وجود دارند. میزان زیادی هر کدام از این فلزات کمياب ضروری در رژیم غذایی می‌تواند سبب کمبود بقیه شود. انتقال آهن توسط DMT-1 نیاز به هم‌انتقالی پروتون‌ها دارد، لذا در قسمت بالایی دئودنوم که اسید معده به داخل روده تخلیه می‌شود، فعال‌تر می‌باشد. این موضوع دلیل مهار جذب آن توسط آنتی‌اسیدها و مسدودکننده‌های H_2 هیستامین می‌باشد.

به دلیل سمیت سلولی آهن آزاد، به دنبال ورود به داخل سلول‌های مخاطی روده، بیشتر آن از طریق اتصال به فریتین پنهان می‌شود. علاوه بر نقش آن در حفاظت سلول در برابر اثرات سیتوتوکسیک آهن، پنهان‌سازی آهن توسط فریتین در سلول مخاطی روده سبب کاهش تحویل خالص آهن به گردش خون می‌شود، و پنهان‌سازی آهن توسط فریتین کبدی سبب برداشت آهن از گردش خون در شرایط آهن اضافی می‌گردد. زیرواحد H فریتین فعالیت فرواکسیدازی مورد نیاز برای اتصال آهن به کمپلکس فریتین را دارد. آزادسازی آهن به داخل گردش خون نیاز به فری‌ردوگناز دیگری جهت احیاء آن به حالت $2+$ و یک انتقال‌دهنده به‌نام فروپورتین دارد. مقادیر فروپورتین تحت کنترل پپتیدی به‌نام هپسیدین قرار دارد که توسط کبد تولید شده و با اتصال به فروپورتین فسفریلاسیون تیروزینی، اینترنالیزاسیون و تخریب به‌واسطه اوبی‌کوئیتین در پروتئازوم‌های آن را آغاز می‌کند. وقتی میزان آهن بالا است، میزان هپسیدین افزایش یافته و با تنظیم-کاهشی فروپورتین سبب کاهش انتقال آهن به داخل گردش خون از طریق سلول‌های مخاطی روده، از کبد و از ماکروفاژهای موجود در سیستم رتیکولوئندوتلیال می‌شود.

آنزیم‌های کلیدی در این فرایند انتقالی به‌طور هماهنگ تنظیم شده تا میزان هموستاز آهن را حفظ کنند (جدول ۲-۲۶). وقتی میزان آهن پایین است، بیان DMT-1 متحمل تنظیم-افزایشی و بیان فریتین متحمل تنظیم-کاهشی می‌شود. بیان هپسیدین نیز متحمل تنظیم-کاهشی می‌شود؛ نتیجه تثبیت و تجمع فروپورتین می‌باشد. این اثرات همراه با افزایش برداشت، کاهش پنهان‌سازی و افزایش انتقال آهن به خارج سلول‌های مخاطی روده می‌باشند. برعکس، وقتی میزان آهن بالا است، بیان DMT-1 تنظیم-کاهشی شده و بیان فریتین و هپسیدین متحمل تنظیم-افزایشی می‌گردد. نتیجه کاهش انتقال آهن به خارج سلول‌های مخاطی روده و افزایش احتباس ذخایر آهن در کبد می‌باشد.

شکل ۲۴-۲۶ انتقال آهن در گردش خون را خلاصه کرده است. وقتی Fe^{2+} وارد گردش



شکل ۲۴-۲۶ انتقال آهن در گردش خون.

جدول ۲-۲۶ • تنظیم آنزیم‌های کلیدی درگیر در هومئوستاز آهن

عملکرد	مکانیسم تنظیمی	پروتئین
جذب روده‌ای آهن	IRE در 3' UTR	پروتئین‌هایی که بیان آنها در هنگام کمبود آهن افزایش می‌یابد
انتقال آهن از روده	تخریب وابسته به هپسیدین در زمان آهن بالا	DMT-1 روده‌ای
تبدیل Fe^{2+} به Fe^{3+}	?	فروپورتین
انتقال آهن در خون	IRE در 3' UTR	سرولوپلاسمین
برداشت آهن توسط سلول‌ها	IRE در 3' UTR	ترانسفرین
ذخیره داخل سلولی و کاهش انتقال روده‌ای	IRE در 5' UTR	گیرنده ترانسفرینی ۱
تحریک افزایش بیان هپسیدین	IRE در 5' UTR	پروتئین‌هایی که بیان آنها در هنگام فراوانی آهن افزایش می‌یابد
تسهیل تخریب فروپورتین	تحریک بیان توسط Tfr2, HFE, HJV	آپوفرتین
بیوسنتز پورفیرین	IRE در 5' UTR	گیرنده ترانسفرینی ۲
		هپسیدین
		اسید آمینولولینیک سنتاز

خون می‌شود، توسط دو فرواکسیداز، به نام‌های هفائستین و سرولوپلاسمین به وضعیت Fe^{3+} اکسیده می‌گردد. هر دوی این فرواکسیدازها در اکسیداسیون Fe^{2+} به Fe^{3+} در روده نقش دارند، ولی به نظر می‌رسد که سلول‌های کبدی و ماکروفاژها منحصرأ از سرولوپلاسمین استفاده می‌کنند. سرولوپلاسمین و هفائستین آنزیم‌های حاوی مس هستند؛ معتقدند این موضوع دلیل ایجاد کم‌خونی در هنگام کمبود مس می‌باشد (ارتباط بالینی ۹-۲۶). Fe^{3+} در گردش خون توسط ترانسفرین پنهان‌سازی و انتقال داده می‌شود. میزان ترانسفرین در شرایط کمبود آهن افزایش و در شرایط وجود آهن مازاد کاهش می‌یابد، ولی مقادیر ترانسفرین عموماً مازاد می‌باشد، به طوری که این اثر اهمیت به مراتب کمتری نسبت به تنظیم توسط سایر پروتئین‌های درگیر در حفظ هومئوستاز آهن دارد.

همان‌طور که در شکل ۲۵-۲۶ نشان داده شده است، ترانسفرین از طریق اتصال به گیرنده ترانسفرین ۱ (TfR1) برداشت می‌شود. دستجات کمپلکس ترانسفرین-گیرنده ایجاد حفره کرده و به طریق آندوسیتوز برداشت می‌شوند. از آنجایی که داخل آندوزوم اسیدی است، Fe^{3+} از ترانسفرین آزاد و توسط فری‌ردوکتازی به نام Streap3 احیاء می‌شود؛ Fe^{2+} حاصل توسط DMT-1 به داخل سیتوزول انتقال داده می‌شود. در این حالت، به دلیل pH پایین آندوزوم، فعالیت DMT-1 مطلوب می‌باشد. در انتهای این فرایند، گیرنده ترانسفرین به سطح سلول برمی‌گردد. بیان TfR1 تحت شرایط کمبود آهن افزایش می‌یابد و تحت شرایط آهن مازاد کم می‌شود. یک پروتئین همولوگوس به نام گیرنده ترانسفرین ۲ (TfR2) وجود دارد، ولی به نظر می‌رسد که اساساً به عنوان حسگر آهن عمل کرده و میزان آن تحت شرایط افزایش آهن زیاد می‌شود. Fe^{2+} سیتوزولی توسط یک انتقال‌دهنده به نام میتوفرین^۲

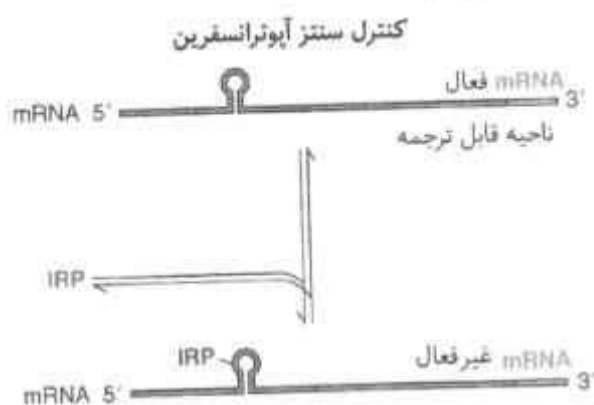
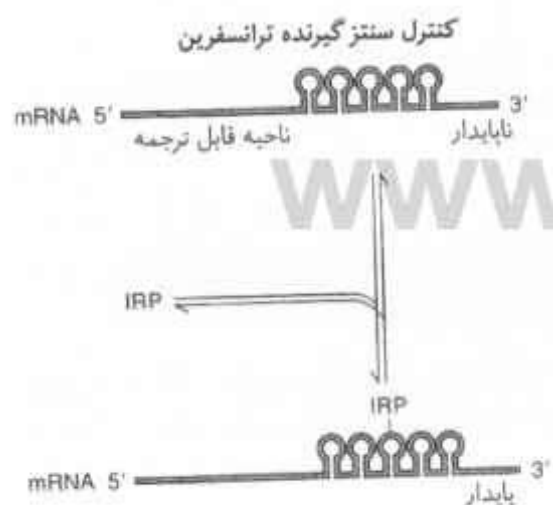
1. Transferrin receptor 1

2. Mitoferrin

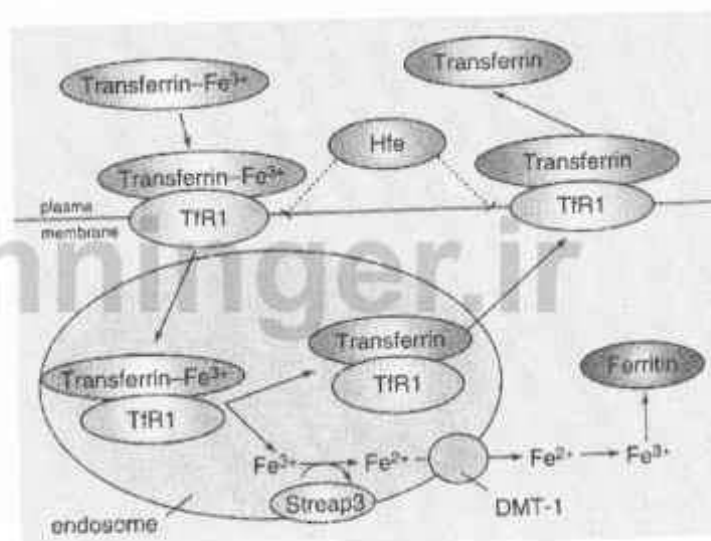
سرولوپلاسمین و متابولیسم آهن

کبد و مقادیر فریتین سرم شد. این بیماران دچار دیابت قندی، در آنزاسیون شبکه، و تغییرات سیستم عصبی مرکزی می‌شوند. دیابت و یافته‌های سیستم عصبی مرکزی به ترتیب با افزایش آهن پانکراس و مغز ارتباط دارند. کمبود سرولوپلاسمین همراه با کم‌خونی فقر آهن نیست، زیرا روده فرواکسیدازی دیگر به نام هفانستین دارد. هرچند، هر دو آنزیم سرولوپلاسمین و هفانستین حاوی مس هستند و به همین دلیل کمبود مس می‌تواند منجر به کم‌خونی فقر آهن شود. به علاوه، روتویسی ژن سرولوپلاسمین در کمبود آهن چهار برابر افزایش می‌یابد. لذا برخلاف ملاحظات اولیه، به نظر می‌رسد که سرولوپلاسمین نقش قابل توجهی در متابولیسم آهن بازی می‌کند.

کمبود، ولی نه عدم وجود، سرولوپلاسمین به عنوان یک پروتئین حاوی مس، همراه با بیماری ویلسون است؛ زیرا انتقال دهنده ATP7B مس که در بیماری ویلسون (OMIM ۲۷۹۰۰) دچار نقص می‌باشد، برای تحویل مس به سرولوپلاسمین ضروری است و سرولوپلاسمین فاقد مس، ناپایدار می‌باشد. به دلیل اینکه مدرکی برای اختلال قابل توجه به حرکت در آمدن آهن در بیماری ویلسون وجود نداشت، قبلاً معتقد بودند که فعالیت فرواکسیدازی سرولوپلاسمین از نظر فیزیولوژیکی اهمیتی ندارد. هرچند، یک نقص ژنتیکی بسیار نادر در بیوسنتز سرولوپلاسمین که در آن این پروتئین واقعاً در سرم وجود ندارد، منجر به افزایش قابل توجه محتوای آهن



شکل ۲۶-۲۶ کنترل سنتز ترانسفرین و آپوترانسفرین توسط عناصر پاسخ به آهن (IREs) و پروتئین‌های پاسخ به آهن (IRPs). A: کنترل سنتز گیرنده ترانسفرین؛ B: کنترل سنتز آپوترانسفرین.



شکل ۲۵-۲۶ برداشت سلولی ترانسفرین.

به داخل میتوکندری انتقال یافته و توسط آنزیم فروشلاتاز در داخل پروتوپورفیرین IX قرار داده می‌شود تا تولید هم شود (ص ۱۰۶۸).

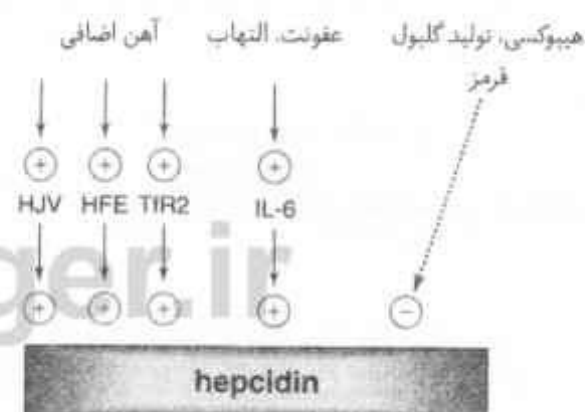
جدول ۲-۲۶ نحوه تنظیم آنزیم‌های کلیدی درگیر در متابولیسم آهن را خلاصه کرده است. چندین مورد از این آنزیم‌ها در سطح ترجمه توسط عناصر پاسخ به آهن^۱ (IREs) و پروتئین‌های پاسخ به آهن^۲ (IRPs) تنظیم می‌شوند (شکل ۲۶-۲۶). عناصر پاسخ به آهن ساختمان‌های ساقه-قوس موجود در نواحی ترجمه‌نشونده ۳' یا ۵' ملکول‌های mRNA مربوط به پروتئین‌های درگیر در هومئوستاز آهن می‌باشند. پروتئین‌های پاسخ به آهن ۱ و ۲ (IRP1 و IRP2) پروتئین‌هایی هستند که به IREs اتصال می‌یابند. وقتی IRE در سمت ۳' ناحیه ترجمه‌نشونده، همانند mRNA گیرنده ترانسفرین، قرار دارد، اتصال IRP سبب آپوترانسفرین.

پایداری آن mRNA و افزایش ترجمه آن می‌شود. وقتی IRE در ناحیه ۵' ترجمه‌نشونده، همانند آپوفریتین، قرار دارد، اتصال یک IRP با اتصال ریبوزوم تداخل نموده و بنابراین مانع ترجمه می‌شود.

IRP1 یک مکانیسم تنظیمی بسیار جالب برای پاسخ به مقادیر آهن دارد. وقتی آهن فراوان است، این پروتئین یک دسته آهن-سولفور و فعالیت اکونیتازی دارد، ولی فاقد فعالیت اتصال به IRE می‌باشد. در موارد کمبود آهن، با از دست رفتن دسته آهن-سولفور، تغییر کونفورماسیونی در این پروتئین حاصل می‌شود که نتیجه آن از دست رفتن فعالیت اکونیتازی و کسب فعالیت اتصال به IRE است. نتیجه خالص این اثرات در زمان کمبود آهن افزایش بیان پروتئین‌هایی است که همانند گیرنده ترانسفرین، در ناحیه ترجمه‌نشونده ۳' ملکول mRNA آنها توالی IREs وجود دارد و برعکس کاهش بیان پروتئین‌هایی است که همانند آپوفریتین یک IRE در انتهای ۵' ترجمه‌نشونده آنها وجود دارد. IRP2 به شکل کلاسیک‌تری تنظیم می‌شود. مقادیر IRP2 زمانی افزایش می‌یابد که آهن کمیاب است و در هنگام فراوانی آهن این مقادیر کم می‌شود، ولی مکانیسم تنظیم آن نامشخص می‌باشد. سنتز هپسیدین توسط کبد نقطه کنترلی دیگر برای هومئوستاز آهن می‌باشد (شکل ۲۶-۲۷).

سنتز هپسیدین توسط هموجوولین^۱ (HJV)، گیرنده ترانسفرین^۲ (TfR2) و HFE تحریک می‌شود؛ مورد اخیر همانند ملکول سازگار نسجی اصلی کلاس I می‌باشد. به نوبه خود سنتز این سه پروتئین در هنگام فراوانی آهن، دچار تنظیم-افزایشی می‌شود. جهش در هر کدام از این سه پروتئین می‌تواند منجر به یک بیماری سرپاری آهن به نام هموکروماتوز^۳ (ارتباط بالینی ۱-۲۶) شود، زیرا در شرایط آهن اضافی، هپسیدین برای تنظیم-کاهش مقادیر فروپورتین وجود ندارد. کم‌خونی فقر آهن می‌تواند منجر به هیپوکسی و افزایش اریتروپوئز شود که هر دوی آنها بیان هپسیدین را کاهش می‌دهند که خود سبب تنظیم-افزایشی فروپورتین شده و دسترسی به آهن را افزایش می‌دهد. بالاخره، عفونت و التهاب منجر به افزایش مقادیر هپسیدین از طریق اثرات سیتوکین‌هایی نظیر اینترلوکین ۶ (IL-6) می‌شود. نتیجه پنهان‌سازی آهن در بافت‌ها و کاهش خطر عفونت‌های سیستمیک می‌باشد.

شناخته‌شده‌ترین علامت کمبود آهن نوعی کم‌خونی میکروسیتیک هیپوکرومیک می‌باشد (ارتباط بالینی ۱۱-۲۶). کمبود آهن همچنین همراه با کاهش صلاحیت ایمنی است. ممیزی‌های غذایی نشان می‌دهند که حداقل ۹۵٪ کودکان و زنانی که دوره ماهیانه دارند، مقادیر کافی آهن را از طریق مواد غذایی دریافت نمی‌کنند. با اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی، میزان بروز ۲۵-۱۰٪ کم‌خونی فقر آهن در همین گروه آشکار می‌شود. به دلیل مصرف غذایی پایین و فراوانی بالای آکلریدری^۴ که برداشت روده‌ای آهن توسط DMT-1 را کاهش می‌دهد، کم‌خونی فقر آهن همچنین مشکلی برای افراد مسن می‌باشد (ارتباط بالینی ۷-۲۶ را ببینید). از آنجایی که کم‌خونی فقر آهن انتشار گسترده‌ای دارد، برنامه‌های دولتی مداخلات



شکل ۲۶-۲۷ تنظیم سنتز هپسیدین توسط کبد. HJV، هموجوولین؛ HFE، فاکتور سازگاری نسجی IRE، گیرنده ترانسفرین ۲؛ IL-6، اینترلوکین-۶.

1. Hemojuvelin

2. Hemochromatosis

3. Achlohydria

هموکروماتوز

هموکروماتوز اولیه یک بیماری ژنتیکی سرریزی آهن است. بیماران مستعد هموکروماتوز دچار رسوب آهن در کبد، قلب و بافت آندوکراین حتی با مصرف طبیعی آهن غذایی هستند. نهایتاً رسوب آهن می‌تواند منجر به سیروز، کاردیومیوپاتی، دیابت و سایر ناهنجاری‌های آندوکرینی شود. در اکثر موارد، سرریزی آهن ثانویه به کاهش بیان هپسیدین می‌باشد که منجر به ناتوانی در تنظیم کاهشی مناسب بیان فروپورتن در مواقع اضافی آهن می‌شود. تنظیم بیان هپسیدین در شکل ۲۶-۲۷ خلاصه شده است. معمول‌ترین شکل هموکروماتوز (OMIM ۲۳۵۲۰۰) حاصل جهش هموزیگوس Cys282Tyr در HFE می‌باشد. از نظر این جهش، حدود ۹٪ جمعیت U.S. هتروزیگوس و ۲۵٪ هموزیگوس هستند. هموکروماتوز حاصل از این نقص ژنتیکی نسبتاً خفیف می‌باشد، به طوری که شروع در میانسالگی بوده و میزان نفوذ کامل است و بسیاری از بیماران تنها شدت خفیفی از بیماری را نشان می‌دهند.

همان‌طور که می‌توان انتظار داشت، جهش در اکثر ژن‌های دیگر درگیر در تنظیم هپسیدین (شکل ۲۶-۲۷ را ببینید) نیز می‌تواند سبب هموکروماتوز شوند، ولی آن جهش‌ها در مقایسه با چند شکلی HFE بسیار نادرتر هستند. هموکروماتوز حاصل از حذف هموزیگوس TIR2 قدری شدیدتر از جهش هموزیگوس HFE است. جهش‌های هموزیگوس در همجولین یا هپسیدین

سبب یک شکل بسیار شدید هموکروماتوز، تحت عنوان هموکروماتوز جوانان، می‌شود. بیماران درمان‌نشده مبتلا به هموکروماتوز جوانان معمولاً دچار سرریزی آهن و آسیب به کبد و سایر اعضا خود در جوانی می‌شوند. بالاخره، جهش‌های فروپورتن دو نوع هستند، جهش‌های حذف فعالیت منجر به کم‌خونی می‌شوند، در حالی که جهش‌های بد معنی که سبب ناتوانی فروپورتن برای تعامل با هپسیدین می‌شوند، همراه با هموکروماتوز هستند. درمان هموکروماتوز خونگیری منظم می‌باشد که در صورت شروع به موقع، برای پیشگیری از علائم هموکروماتوز مؤثر است. به افراد مبتلا به هموکروماتوز ارثی نیز پیشنهاد می‌شود که از غذاها و مکمل‌های حاوی مقادیر بالای آهن و ویتامین C اجتناب کنند. متأسفانه، بسیاری از افراد تا زمان پیشرفت علائم متوجه ابتلا به هموکروماتوز ارثی نمی‌شوند. این موضوع منجر به بحث سیاست بهداشتی عمومی در خصوص افزودن آهن به مواد غذایی شده است. افزودن آهن به مواد غذایی برای پیشگیری از کمبود آهن در کودکان کم سن و زنان باردار صورت گرفته است، و از این نظر نیز مؤثر بوده است. هرچند، در کشورهایی نظیر سوئد که ۴۲٪ متوسط مصرف غذایی آهن از غذاهایی بدست می‌آید که به آنها آهن اضافه شده است، ۵٪ مردان دارای مقادیر سرمی بالای آهن هستند و ۲٪ ذخایر آهنی دارند که نشانه هموکروماتوز مراحل ابتدایی است.

تغذیه‌ای نظیر برنامه WIC بر روی مواد غذایی غنی از آهن تأکید دارند. هرچند، از آنجایی که مطالعات اخیر مطرح نموده‌اند که زیادی مصرف آهن ممکن است خطر بیماری‌های قلبی-عروقی را افزایش دهد، احتمال دارد مکمل آهن و مصرف غذاهای غنی سازی شده با آهن برای مردان طبیعی و زنان بعد از یائسگی مناسب نباشد. آهن اضافی می‌تواند منجر به حالت نادر هموکروماتوز شود که در آن مقادیر آهن بسیاری از بافت‌ها به شکل غیرطبیعی بالا است که منجر به اختلال در عملکرد کبد، پانکراس، و قلب و همچنین افزایش رنگدانه پوست می‌شود (ارتباط بالینی ۱۰-۲۶). همچنین گاهی هموکروماتوز در بیماری کبدی و کم‌خونی‌های همولیتیک مزمنی نظیر β -تالاسمی دیده می‌شود که نیازمند انتقال خون هستند.

یُد در داخل هورمون‌های تیروئیدی قرار داده می‌شود

یُد غذایی به شکل مؤثری جذب و به غده تیروئید انتقال داده می‌شود تا در این محل به مصرف سنتز تری‌یُدوتیرونین و تیروکسین برسد. فعالیت این هورمون‌های تیروئیدی در جهت تنظیم



آزمایش‌های بالینی برای کم‌خونی فقر آهن و هموکروماتوز

از چندین آزمایش بالینی می‌توان برای تعیین وضعیت آهن استفاده نمود. کم‌خونی عموماً منجر به کاهش هموگلوبین (طبیعی برابر $15.1-12.1$ gm/dL برای زنان و $17.2-13.8$ gm/dL برای مردان) و هماتوکریت (درصد گلبول‌های قرمز خون در خون کامل؛ طبیعی برابر $36.1-44.3\%$ برای زنان و $40.7-50.3\%$ برای مردان) می‌شود. کم‌خونی فقر آهن با یک کم‌خونی میکروسیتیک هیپوکرومیک مشخص می‌شود که به معنی اندازه کوچکتر و رنگ کمتر گلبول‌های قرمز خون نسبت به حالت طبیعی به دلیل کاهش محتوای هموگلوبین می‌باشد. مقادیر کمی از فریتین به دلیل نوسازی طبیعی سلول وارد گردش خون می‌شود (میزان طبیعی برابر $150-12$ ng/mL برای زنان و $300-12$ ng/mL برای مردان) و مقادیر فریتین سرمی متناسب با مقادیر فریتین سلولی می‌باشد. در کم‌خونی فقر آهن تقریباً فریتین در سرم وجود ندارد و در مواقع سرریزی آهن فریتین سرم افزایش می‌یابد. آهن سرم (طبیعی $60-170$ mcg/dL) و حداکثر ظرفیت اتصال به آهن (TIBC) ترانسفرین سرم ($240-450$ mcg/dL) اغلب اندازه‌گیری شده و برای محاسبه درصد اشباع ترانسفرین (طبیعی برابر

20% تا 50%) مورد استفاده قرار می‌گیرند که یک نشانگر بسیار حساس وضعیت آهن است.

کم‌خونی فقر آهن عموماً براساس مقادیر پایین هموگلوبین و هماتوکریت همراه با یک مورفولوژی میکروسیتیک و هیپوکرومیک گلبول‌های قرمز خون تشخیص داده می‌شود. آهن سرم، فریتین سرم، و TIBC نیز ممکن است به عنوان آزمایش‌های تأییدی مورد استفاده قرار گیرند. اغلب از آهن سرم و TIBC برای تشخیص هموکروماتوز استفاده می‌شود. در هموکروماتوز میزان آهن سرم بالا، TIBC پایین یا طبیعی و اشباع ترانسفرین بالا می‌باشد. مقادیر ترانسفرین سرمی را نیز می‌توان اندازه‌گیری نمود، ولی از آن بیشتر برای ارزیابی عملکرد کبد یا وضعیت تغذیه‌ای بیمار استفاده می‌شود. از آنجایی که ترانسفرین در داخل کبد ساخته می‌شود، در بیماری کبدی پایین خواهد بود. مقادیر ترانسفرین همچنین زمانی کاهش می‌یابد که پروتئین کافی در رژیم غذایی وجود ندارد و به همین دلیل این آزمایش را می‌توان برای پایش وضعیت تغذیه به کار برد.

www.Lehninger.ir

میزان متابولیسم پایه بالغین و رشد و نمو کودکان است. مقادیر کافی هورمون‌های تیروئیدی مادری به‌خصوص برای نمو مغز جنین مهم است. ماهی آب شور بهترین منبع غذایی طبیعی ید می‌باشد و در گذشته گروه‌های جمعیتی که در نواحی دور از دریا زندگی می‌کردند، مبتلا به بیماری کمبود آندمیک گواتر بودند که نوعی بزرگی (گاهی وسیع) غده تیروئید می‌باشد. از آنجایی که ید به‌طور معمول به نمک آشپزخانه اضافه می‌شود، گواتر نسبتاً کمیاب شده است. هرچند در برخی نواحی دور از دریا، همچنان تا 5% جمعیت مبتلا به اشکال خفیف گواتر هستند.

روی برای بسیاری از پروتئین‌ها مورد نیاز است

روی قسمتی از مرکز کاتالیتیک بیش از 300 متالوآنزیم، شامل RNA و DNA پلیمرازها، فسفاتاز قلبیایی، و کربنیک انیدراز، است. به‌علاوه این یون تولید انگشتان روی (Zn^{2+}) با چهار زنجیر جانبی اسید آمینه کوئوردینانت می‌شود (می‌کند که سبب پایداری ساختمانی حدود 300 تا 700 پروتئین دیگر می‌شود. انگشتان روی اتصال پروتئین‌ها را به DNA تسهیل می‌کند و موتیف‌های معمولی در فاکتورهای رونویسی و گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای هستند. این موتیف‌ها همچنین برای تعاملات پروتئین-پروتئین مهم می‌باشند و در بسیاری از

پروتئین‌های هدایت پیام یافت می‌شوند. روی همچنین به عنصر پاسخ به فلز^۱ (MRE) موجود در فاکتور رونویسی^۲ اتصال به MRE^۱ (MTF-1) متصل شده و بیان ژن را به طریق مشابه اثر آهن بر روی اتصال IRPs به IREs کنترل می‌کند. بالاخره، همچنین مقادیر زیادی از روی دارای اتصال شست در ساختمان‌های وزیکولی شامل وزیکول‌های سیناپسی انتهای عصبی و سلول‌های β جزایر لانگرهانس یافت می‌شوند که نقش فیزیولوژیکی وسیع‌تری را برای روی نسبت به آن چیزی مطرح می‌کنند که از وجود متالوپروتئین‌های حاوی روی می‌توان انتظار داشت.

مقادیر داخل سلولی روی تا حدودی تحت کنترل دو گروه از انتقال‌دهنده‌ها قرار دارد: (۱) گروهی شامل ۱۴ انتقال‌دهنده، تحت عنوان ZIPs، که روی را به داخل سلول انتقال می‌دهند، (۲) گروهی شامل ۱۰ انتقال‌دهنده تحت عنوان ZnTs که روی را از سیتوزول به داخل وزیکول‌های داخل سلولی یا فضای خارج سلولی انتقال می‌دهند. بیشتر روی موجود در داخل سلول، اتصال محکم به ریشه‌های سیستمین موجود در متالوتیونین‌ها و پروتئین‌های مرتبط دارد. وقتی این سیستمین‌ها اکسیده می‌شوند، روی آزاد به داخل سیتوزول آزاد می‌شود. لذا مقادیر داخل سلولی روی آزاد ارتباط نزدیکی با وضعیت ردوکس سلول دارد و ممکن است قسمتی از مسیر پیام‌رسانی ردوکس باشد.

کمبود روی در بچه‌ها همیشه با رشد ضعیف و اختلال در نمو جنسی مشخص می‌شود. هم در کودکان و هم در بزرگسالان کمبود روی منجر به اختلال در بهبود زخم و درمانیت می‌گردد. روی در گاستین^۳ وجود دارد که یک پلی‌پپتید بزاقی است و به نظر می‌رسد برای نمو طبیعی جوانه‌های چشایی لازم می‌باشد، لذا کمبود روی منجر به کاهش شدت چشایی می‌شود. روی برای تولید سیتوکین توسط منوسیت‌ها و سلول‌های T مورد نیاز است. لذا کمبود روی همراه با اختلال در سیستم ایمنی است. روی برای فعالیت پورفوبیلینژن سنتاز لازم است و در مسمومیت با سرب، سرب جایگزین روی می‌شود که نتیجه آن کم‌خونی و تجمع اسید γ -لولینیک می‌باشد (ص ۱۰۶۲).

ممیزی‌های غذایی نشان می‌دهند که بسیاری از افراد ممکن است مصرف مرزی روی را داشته باشند و نشان داده شده است که مکمل روی سبب بهبود وضعیت ایمنی افراد مسن می‌شود. کمبود شدید روی اساساً در افراد الکلی (به خصوص در صورت ابتلاء آنها به سیروز)، مبتلایان به بیماری مزمن کلیه یا بیماری‌های سوء جذب شدید، و گاهی در برخی افراد بعد از تغذیه غیرخوراکی طولانی-مدت^۴ (TPN) مشاهده می‌گردد. مشخص‌ترین علامت زودرس در مبتلایان به کمبود روی یا TPN، درمانیت می‌باشد. گاهی از روی برای درمان و جهت تسریع در بهبود زخم استفاده می‌شود و ممکن است روی کاربردی در درمان زخم‌های معده داشته باشد.

1. Metal response element

2. MRE-binding transcription factor-1

3. Gustin

4. Long-term parenteral nutrition

مس کوفاکتوری برای آنزیم‌های مهم می‌باشد

آنزیم‌های مهم حاوی مس شامل سرولوپلاسمین و هفاستین (آهن را برای تسهیل در اتصال به ترانسفرین اکسیده می‌کنند)، سیتوکروم c اکسیداز (انتقال الکترون)، دوپامین β - هیدروکسیلاز (ستز نوراپی نفرین)، لیزیل اکسیداز (ایجاد اتصال عرضی در کلاژن)، سوپراکسید دیس موتاز (تجزیه سوپراکسید)، تیروزیناز (تولید رنگدانه)، منواکسیژناز پپتیدیل گلیسین α - آمیده‌کننده (متابولیسم نوروترانسمیتر) و C_{18}, Δ^9 دسچوراز (افزودن پیوند دوگانه به اسیدهای چرب زنجیر بلند) می‌باشند. C_{18}, Δ^9 دسچوراز مسئول تبدیل اسید استئاریک (یک اسید چرب اشباع شده ۱۸ کربنه) به اسید اولئیک (یک اسید چرب غیراشباع با یک پیوند دوگانه ۱۸ کربنه) می‌باشد. این موضوع نشان می‌دهد که چرا اسید استئاریک غذایی همانند سایر اسیدهای چرب اشباع شده، میزان کلسترول خون را افزایش نمی‌دهد. علائم کمبود مس شامل کم‌خونی، هیپرکلسترولمی، دمینرالیزاسیون استخوان، لکوپنی (کاهش گلبول‌های سفید خون)، شکنندگی عروق بزرگ، و دمیلیناسیون بافت عصبی هستند. کم‌خونی انعکاسی از کاهش فعالیت سرولوپلاسمین و هفاستین می‌باشد. دمینرالیزاسیون استخوانی و شکنندگی عروقی می‌توانند مستقیماً به دلیل نقش در تولید کلاژن و الاستین باشند. هیپرکلسترولمی ممکن است با افزایش نسبت اسیدهای چرب اشباع به غیراشباع دارای یک پیوند دوگانه سری ۱۸ کربنه مرتبط باشد که به واسطه کاهش فعالیت C_{18}, Δ^9 دسچوراز به وجود می‌آید. برداشت سلولی مس توسط یک انتقال‌دهنده مس به نام $CTR1$ کاتالیز می‌گردد که تمایل بالایی دارد. در موش‌های خانگی غیرفعال‌سازی ژنتیکی $CTR1$ ، برای جنین کشنده است. خروج مس از سلول توسط دو $ATPase$ انتقال‌دهنده مس، شامل $ATP-7A$ و $ATP-7B$ ، کاتالیز می‌شود. $ATP-7A$ در اکثر بافت‌ها، به غیر کبد، یافت می‌شود و برای خروج مس از سلول‌های روده ضروری است. $ATP-7B$ به بیشترین میزان در کبد و مغز وجود دارد و مسئول خروج مس از این بافت‌ها می‌باشد. غلظت‌های داخل سلولی مس موقعیت سلولی $ATP-7A$ و $ATP-7B$ را تنظیم می‌کند. وقتی میزان مس پایین است، هم $ATP-7A$ و هم $ATP-7B$ اساساً در داخل شبکه گلژی ترانس قرار دارند. هرچند، وقتی میزان مس بالا است، $ATP-7A$ به سطح قاعده‌ای-طرفی^۱ و غشاء پلاسمایی سلول‌های مخاطی روده انتقال داده شده تا مس را به داخل گردش خون منتقل کند، و $ATP-7B$ به کانالیکول‌های صفراوی انتقال داده شده تا مس را به داخل صفرا ترشح کند. کمبود مس نسبتاً نادر است و معمولاً تنها به دلیل مصرف زیادی روی (به دلیل رقابت روی و مس برای جذب)، سندروم منکر^۲ دیده می‌شود که یک بیماری ارثی مرتبط با X نسبتاً نادر همراه با نقص در انتقال‌دهنده $ATP-7A$ مس می‌باشد. بیماری ویلسون^۳ یک بیماری اتوزومال مغلوب است که منجر به سرباری مس می‌شود و همراه با نقص در انتقال‌دهنده $ATP-7B$ مس می‌باشد (ارتباط بالینی ۱۲-۲۶).

1. Basolateral surface

2. Menkes syndrome

3. Wilson disease

بیماری‌های متابولیسم مس

جهش‌هایی در انتقال‌دهنده ATP7B مس ایجاد می‌شود که مانع خلاصی کبد و بافت عصبی از مس اضافی می‌گردد. تجمع مس در کبد منجر به سیروز، هپاتیت مزمن و نهایتاً نارسایی کبدی می‌شود. تجمع مس در مغز منجر به علائم پارکینسون، تشنج و علائم روانی می‌گردد. مس همچنین به صورت یک حلقه طلایی-قهوه‌ای مشخص، به نام حلقه کیزر-فلیچر^۱، در اطراف محیط قرنیه تجمع می‌یابد. درمان بیماری ویلسون شامل محدودیت غذاهای حاوی مس و افزایش مصرف روی غذا برای کاهش جذب روده‌ای مس و استفاده از عوامل شلات‌کننده (برداشت‌کننده) مس نظیر پنی سیلامین و ترینتین برای افزایش دفع مس از بدن می‌باشد. در صورت شروع به موقع، این درمان‌ها بسیار مؤثر هستند.

بیماری مینکر (OMIM ۳۰۹۴۰۰) یک ناهنجاری وابسته به X می‌باشد که با کمبود کلی مس مشخص می‌گردد. این بیماری حاصل جهش‌هایی در انتقال‌دهنده ATP7A مس می‌باشد که با توانایی سلول‌های مخاطی روده در انتقال مس به داخل گردش خون تداخل می‌کند. علائم بیماری مینکر شامل عقب‌ماندگی ذهنی، عقب‌ماندگی رشد، هیپوترمی، پوست و مفاصل شل، کاهش رنگدانه‌ها، و موی تاب‌دار می‌باشند که به دلیل ناتوانی در افزودن مس به آنزیم‌های وابسته به مس به وجود می‌آیند. مبتلایان به کاهش شدید فعالیت ATP7A ظرف ۲ تا ۳ ماه علائم را نشان می‌دهند و به ندرت بعد از سه سالگی زنده می‌مانند. درمان شامل تجویز کمپلکس مس-هیستیدین می‌باشد که تنها تا حدودی موفق می‌باشد.

بیماری ویلسون یک بیماری اتوزومال مغلوب می‌باشد که با سرریزی مس، به خصوص در کبد و مغز، مشخص می‌گردد. این بیماری در نتیجه

1. Kayser-Fleischer ring

2. trientine

کرومیوم جزئی از کرومودولین است

کرومیوم جزئی از یک پروتئین با وزن ملکولی پایین به نام کرومودولین^۱ است که اثرات انسولین را از طریق تسهیل اتصال انسولین به گیرنده خود و پیام‌رسانی کینازی گیرنده، تقویت می‌کند. علامت اصلی کمبود کرومیوم اختلال در تحمل گلوکز می‌باشد که به دلیل کاهش تأثیر انسولین می‌باشد. به نظر می‌رسد کمبود کرومیوم در افراد سالم نادر است. هرچند، دیابت منجر به افزایش دفع ادراری کرومیوم می‌شود که خود می‌تواند با گذشت زمان منجر به کمبود کرومیوم شود. به نظر می‌رسد مکمل کرومیوم سبب بهبود کنترل گلوکز خون در مبتلایان به دیابت نوع ۲ می‌گردد.

سلنیوم در سلنوپروتئین‌ها یافت می‌شود

سلنیوم در حدود ۲۵ سلنوپروتئین انسانی قرار داده می‌شود که شامل گلووتاتیون پراکسیداز، فسفولیپید-هیدروپراکسید، تیوردوکسین ردوکتاز، یدوتیرونین دئیدیناز، سلنوپروتئین P، سلنوپروتئین GPx4 کپسول اسپرم، و سلنوپروتئین W عضلانی می‌باشند. این پروتئین‌ها حاوی یک یا چند ریشه سلنوسیستئین هستند که در هنگام ترجمه اضافه می‌گردند (ص ۲۸۹). برای قرارگیری سلنوسیستئین در داخل پروتئین نیاز به یک سلنوسیستئین-tRNA اختصاصی می‌باشد که به کدون‌های UGA در ملکول‌های mRNA ای اتصال می‌یابد که یک ساختمان

1. Chromodulin

ساقه-قوس به نام توالی قرارگیری-Sec^۱ (SECIS) در ناحیه ترجمه‌نشونده ۳' هستند. سلسله‌سیستین مستقیماً بر روی tRNA از سِلِنید^۲، ATP و سریل-tRNA سنتز می‌شود. گلووتاتیون پراکسیداز در تجزیه پراکسیدهای موجود در سیتوزول نقش دارد (ص ۱۰۵۸) که اثر ویتامین E را تکمیل می‌کند، زیرا ویتامین E اساساً محدود به غشاء می‌باشد. فسفولیپید-هیدروپراکسید گلووتاتیون پراکسیداز تخریب همراه با احیاء هیدروپراکسیدهای فسفولیپیدی و استر کلسترول موجود در لیپوپروتئین‌های با وزن مخصوص پایین اکسیده را کاتالیز می‌کند. یدوتیرونین دئیدیناز تبدیل تیروکسین (T₄) به هورمون تیرویدی فعال^۳، ۵،۳'-تری‌یدوتیرونین (T₃) را کاتالیز می‌کنند. سلسله پروتئین P یک پروتئین خارج سلولی است که سلیوم را به بافت‌های غیرکبدی تحویل می‌دهد. سلسله پروتئین GPx4 برای تحرک اسپرم مهم است و به نظر می‌رسد سلسله پروتئین W برای متابولیسم عضلانی لازم می‌باشد. سلیوم یکی از چند ماده غذایی است که با آسیاب کردن آرد برداشت نمی‌شود و معمولاً معتقدند که به مقادیر کافی در رژیم غذایی وجود دارد. هرچند در برخی نواحی کشور، میزان سلیوم خاک بسیار پایین است؛ و مواد غذایی تولیدی در این نواحی سلیوم کمی دارند. خوشبختانه این اثر به واسطه سیستم توزیع غذایی موجود به حداقل رسیده است که تضمین می‌کند مواد غذایی که در فروشگاه‌های هر ناحیه‌ای عرضه می‌شوند، از نواحی جغرافیایی مختلفی به دست آمده باشند. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که استفاده از مکمل سلیوم ممکن است منجر به کاهش خطر سرطان‌های ریه، پستان و مثانه شود.

منگنز، مولیبدنوم، فلوراید، و بورون، عناصر کمیاب ضروری هستند

منگنز جزء مهم آرژیناز، گلوتامین سنتاز، Mn سوپراکسید دیس موتاز و فسفوانول‌پیروات دکربوکسیلاز می‌باشد و تعدادی از آنزیم‌های دیگر را فعال می‌کند. مولیبدنوم در گزانتین اکسیداز وجود دارد (ص ۱۰۹۲). فلوراید سبب تقویت استخوان‌ها و دندان‌ها می‌شود و معمولاً به آب نوشیدنی اضافه می‌شود. به نظر می‌رسد بورون^۳ در تولید استخوان، فعالیت عصبی و پاسخ ایمنی نقش مهمی دارد.

۱۱-۲۶ • رژیم غذایی آمریکایی: واقعیت و فریب

مطالب زیادی در خصوص اثرات مخرب احتمالی رژیم غذایی آمریکایی عنوان شده است. آمریکایی‌ها بسیار بیشتر از اجداد خود از غذاهای پردازش‌شده استفاده می‌کنند. میزان ارزش کالری این غذاها بیشتر و ارزش غذایی آنها کمتر از غذاهایی است که جایگزین شده‌اند. هرچند تقریباً به شکل یکنواختی با آهن، تیامین، ریبوفلاوین، نیاسین و مقادیر کم اسید فولیک غنی می‌شوند. در بسیاری از موارد این مواد غذایی حتی (معمولاً بیشتر برای افزایش فروش تا به دلایل تغذیه‌ای) با ۱۱ تا ۱۵ ویتامین و مواد معدنی تقویت می‌شوند.

1. Sec-inserting sequence

2. Selenide

3. Boron

متأسفانه، امکان جایگزینی تمامی مواد غذایی، به‌خصوص مواد معدنی کمیاب و مواد غذایی گیاهی نظیر کارتنوئیدها، وجود ندارد که در هنگام پردازش از دست می‌روند. غذاهای بدلی^۱ یک مشکل خاص را به همراه دارند، زیرا معمولاً به چند دلیل ظریف‌تر کامل نیستند. برای مثال، در این کشور پنیر بدلی و milk-shakes (نوعی نوشیدنی حاوی شیر و بستنی) به میزان زیادی فروخته می‌شود. اینها معمولاً حاوی پروتئین و کلسیم هستند که فرد از غذای جایگزین شده انتظار دارد، ولی اغلب فاقد ریبولایونی هستند که انتظار می‌رود که بتوان از آنها به دست آورد. غذاهای سریع کالری و چربی بالا دارند، در حالی که ویتامین و مواد معدنی آنها پایین است. برای مثال، غذای سریع^۲ استاندارد بیش از ۵۰٪ کالری مورد نیاز کل روز یک فرد بالغ متوسط را فراهم می‌کند، در حالی که کمتر از ۵٪ ویتامین A و کمتر از ۳۰٪ بیوتین، اسید فولیک و اسید پانتوتینیک را در اختیار قرار می‌دهد. متأسفانه، بیشتر بحث‌های اخیر بر روی خوب یا بد بودن این تغییرات غذایی بوده است. این موضوع به راحتی سبب نادیده گرفتن موضوع اصلی می‌شود. واضح است که در صورت انتخاب غذاهایی برای وعده‌های دیگر که ارزش کالری کمتری دارند و غنی از مواد مغذی هستند، می‌توان یک غذای متعادل را به دست آورد که شامل مقداری از غذاهای پردازش شده، بدلی و سریع باشد. بدون این جبران، رژیم غذایی متعادل به یک افسانه تبدیل می‌شود.

۱۲-۲۶ • ارزیابی وضعیت تغذیه‌ای در موارد بالینی

ممکن است بعد از ممیزی ریز مغزی‌های اصلی و نقش‌های بیوشیمیایی آنها، فرایند ارزیابی وضعیت تغذیه‌ای یک بیمار به نظر کار سختی باشد. سه عامل می‌تواند در ایجاد کمبودهای غذایی همکاری داشته باشد: غذای ضعیف، سوء جذب و افزایش نیاز غذایی. تنها زمانی در یک فرد خطر کمبود علامت‌دار قابل توجه می‌شود که دو یا هر سه این موارد با یکدیگر همپوشان شوند (شکل ۲۸-۲۶). برای مثال، اطفال و کودکان کم سن افزایش نیاز به آهن، کلسیم و پروتئین را دارند. ممیزی‌های غذایی نشان می‌دهند که بسیاری از آنها رژیم‌های غذایی با مقادیر ناکافی آهن را دارند و رژیم‌های غذایی برخی حاوی مقادیر کم کلسیم است. پروتئین به ندرت مشکل‌ساز است، مگر اینکه کودک گیاه‌خوار مطلق باشد. لذا در مورد اکثر کودکان، توجه تغذیه‌ای اصلی بر روی آهن و کلسیم می‌باشد. جوانان تمایل به مصرف رژیم‌های غذایی با کلسیم، منیزیم، ویتامین A، ویتامین B₆ و ویتامین C پایین دارند. از میان اینها، نیاز به کلسیم و منیزیم به‌خصوص طی سال‌های جوانی بالا است، لذا اینها مواد غذایی هستند که بیشتر مورد توجه قرار دارند. زنان جوان احتمالاً غذاهایی با آهن، کلسیم، منیزیم، ویتامین B₆، اسید فولیک و روی پایین را مصرف می‌کنند، و در هنگام حاملگی و شیردهی نیاز بیشتری به تمامی این مواد غذایی می‌باشد. زنان بالغ اغلب رژیم‌های غذایی با کلسیم پایین را دارند، با این وجود آنها ممکن است به‌خصوص نیاز



شکل ۲۸-۲۶ عواملی که بر وضعیت تغذیه‌ای فردی تأثیر می‌گذارند. تمایز شماتیک سه فاکتور خطر مهم در تعیین وضعیت تغذیه‌ای. شخصی که در محیط قرار دارد، خطر بسیار کمتری برای کمبود غذایی خواهد داشت، در حالی که احتمال زیادی وجود دارد که افراد قرارگرفته در نواحی سبز، نارنجی، ارغوانی یا مرکزی، برخی علائم کمبودهای غذایی را داشته باشند.

1. Imitation foods

2. Fast food

جدول ۳-۲۶ • تعاملات دارو- غذا

دارو	کمبودهای غذایی بالقوه
الکل	تیامین اسید فولیک
ضد تشنج	ویتامین B ₆ ویتامین D اسید فولیک ویتامین K
کلستیرامین	ویتامین های محلول در چربی آهن
کورتیکواستروئیدها	ویتامین D و کلسیم روی پتاسیم
دیورتیک ها	پتاسیم روی
ایزونیازید	ویتامین B ₆
ضد بارداری خوراکی و استروژن ها	ویتامین B ₆ اسید فولیک و B ₁₂

بالایی به کلسیم برای پیشگیری از دست رفتن سریع استخوان داشته باشند. بالاخره، افراد مسن نیازهای غذاهای بی همتایی دارند (ارتباط بالینی ۷-۲۶ را ببینید) و به دلایل درآمد محدود، کاهش اشتها و کاهش توانایی در تهیه انواع مختلف غذاها، مصرف خوراکی آنها ضعیف است. این افراد همچنین در معرض مشکلات مربوط به سوء جذب و استفاده از داروهای تجویزی متعدد قرار دارند که نیازهای غذایی را افزایش می دهند (جدول ۳-۲۶). بیماری و استرس متابولیک اغلب سبب افزایش تقاضا یا کاهش مصرف برخی غذاهای خاص می شود. برای مثال، بیماری هایی که منجر به سوء جذب چربی می شوند، مشکل خاصی را در خصوص جذب کلسیم و ویتامین های محلول در چربی به وجود می آورند. سایر بیماری های سوء جذبی می توانند برحسب بیماری خاص مورد نظر، منجر به ایجاد کمبودهایی در مواد غذایی متعددی شوند. بیماری های کبدی و کلیوی می توانند منجر به مهار هیدروکسیلاسیون ویتامین D و ذخیره سازی یا مصرف بسیاری از مواد غذایی دیگر، شامل ویتامین A، ویتامین B₁₂ و اسید فولیک، شوند. بیماری شدید و تروما منجر به افزایش نیاز به کالری، پروتئین و احتمالاً ویتامین C و برخی ویتامین های B می شود. استفاده طولانی - مدت بسیاری از داروها در درمان بیماری های مزمن می تواند بر روی نیاز به برخی ریزمغذی ها تأثیر بگذارد. برخی از اینها در جدول ۳-۲۶ فهرست شده اند.

پس چه کسانی در یک خطر تغذیه ای قرار دارند؟ به طور آشکار، پاسخ این سؤال بستگی به عوامل متعددی دارد. مشاوره تغذیه بخش مهمی از درمان اطفال، کودکان کم سن و زنان باردار/ شیرده را شامل می شود. در هنگام مواجه با بیماران در خطر بالا، تحلیل خلاصه از سابقه غذایی و مشاوره تغذیه ای از اهمیت بیشتری برخوردار هستند.

۱۳-۲۶ • نوتری ژنومیک - آینده تغذیه

سال ها است که نقص های ژنتیکی نادری (برای مثال، بیماری ویلسون، بیماری منکر، راشیتیس مقاوم به ویتامین D و فنیل کتونوزی) شناخته شده اند که بر روی برداشت و مصرف مواد مغذی تأثیر می گذارند. هرچند، اخیراً توجهات بر روی چندشکلی های ژنتیکی معمول متمرکز شده است که اثرات ظریف تری بر روی وضعیت تغذیه ای و خطر بیماری دارند. بهترین مورد این چندشکلی های ژنتیکی در حال حاضر شامل آنهایی هستند که بر روی وضعیت فولات در زنان باردار و خطر تولد نوزادان مبتلا به نقص های لوله عصبی (ارتباط بالینی ۶-۲۶ را ببینید) و همچنین آنهایی که سبب هموکروماتوز می شوند (ارتباط بالینی ۱۰-۲۶ را ببینید)، تأثیر دارند.

واژه نوتری ژنومیک^۱ شامل سه عرصه مجزا از تعاملات ماده غذایی - ژن می باشد. (۱) ژنتیک تغذیه ای^۲ اثر تفاوت های ژنتیکی افراد در پاسخ به مواد غذایی موجود در رژیم غذایی را تشریح می کند. ژن های درگیر در متابولیسم یا مصرف اکثر مغذی ها به شکل

1. Nutrigenomics

2. Nutritional genetics

نظامندی در حال غربالگری برای چندشکلی‌های متداول هستند. اکثر این چندشکلی‌ها اثری بر روی فعالیت آنزیمی و یا نیازهای غذایی ندارند. هرچند مثال‌های دیگری از چندشکلی‌ها نیز مورد شناسایی قرار گرفته‌اند که بر روی وضعیت تغذیه‌ای و خطر بیماری تأثیر می‌گذارند، و احتمال آن می‌رود که تعداد بیشتری از آنها در آینده کشف شوند. (۲)

اپی‌ژنتیک تغذیه‌ای^۱ تغییراتی در متیلاسیون DNA، تغییرات بعد از ترجمه هیستونی و سایر تغییرات کروماتینی را تشریح می‌کنند که تحت تأثیر مواد غذایی قرار می‌گیرند. این تغییرات خصوصیت مهمی از مواد غذایی هستند (فولات، ویتامین B₁₂، کولین و متیونین) که در واکنش‌های متیلاسیون سلولی نقش دارند، ولی ممکن است مواد غذایی دیگر نیز نقش داشته باشند. (۳) ترانس‌کریپتومیک تغذیه‌ای^۲ اثر مواد غذایی بر روی بیان ژن را تشریح می‌کند. این خصوصیت مهمی از ویتامین‌های محلول در چربی (ویتامین‌های A و D) هستند که به گیرنده‌های هسته‌ای اتصال یافته و مستقیماً بر روی بیان ژن تأثیر می‌گذارند، ولی همچنین به نظر می‌رسد خصوصیتی از چندین ویتامین آنتی‌اکسیدان باشند که بر روی مسیرهای پیام‌رسانی ردوکس تأثیر می‌گذارند که بیان ژن را تنظیم می‌کنند.

نوتری‌ژنومیک پتانسل تغییر رویه تغذیه بهداشتی بالینی و عمومی را دارد. نوتری‌ژنومیک می‌تواند منجر به رهنمودهای تغذیه‌ای و غذایی ژنوم-محور^۳ برای پیشگیری از بیماری، توصیه‌های غذایی فردی شده برای پیشگیری و درمان بیماری، و تداخلات تغذیه‌ای بهداشتی عمومی با هدفمندسازی بهتر برای به حداکثر رساندن فواید و به حداقل رساندن خطر شود. این موضوع به خصوص زمانی مهم است که به انواع تداخلات تغذیه‌ای توجه داریم که خطر بیماری‌های چندعاملی نظیر بیماری‌های قلبی-عروقی، چاقی، دیابت نوع ۲ و سرطان را کاهش می‌دهند. اکثر مطالعات مداخله‌ای مقیاس-بزرگ جاری بر روی اثرات مواد غذایی مختلف بر روی خطر آن بیماری‌ها در کل جمعیت متمرکز می‌باشند. با افزایش تمرکز بر روی مغذی‌هایی که بر روی آن بیماری‌ها در زیرجمعیت‌هایی با تعریف ژنتیکی بر روی آن بیماری‌ها تأثیر خواهند داشت، در آینده احتمالاً آن مطالعات منسوخ خواهند شد (بحث مکمل ویتامین E و خطر بیماری‌های قلبی-عروقی را در قسمت ۴-۲۶ ببینید).



درشت مغذی ها: اثرات متابولیکی و مفاهیم سلامتی

مقابل پر-چربی برای دیابتی ها	ارتباطات بالینی	۲۷-۱ • مقدمه ۱۴۶۲
۱۴۷۸	۲۷-۱ رژیم غذایی گیاهی و نیازهای پروتئین - انرژی کودکان ۱۴۶۷	۲۷-۲ • متابولیسم انرژی ۱۴۶۲
اسیدهای چرب یا چند پیوند	۲۷-۲ مصرف غذایی پروتئین و بیماری کلیوی ۱۴۶۸	۲۷-۳ • متابولیسم پروتئین ۱۴۶۳
۲۷-۶	۲۷-۳ فراهم سازی پروتئین و کالری کافی برای بیماران بستری در بیمارستان ۱۴۶۹	۲۷-۴ • سوء تغذیه پروتئین - انرژی ۱۴۶۸
دوگانه برای بیماری قلبی ۱۴۸۲	۲۷-۴ بارگیری کربوهیدراتی و تحمل ورزشی ۱۴۷۷	۲۷-۵ • دریافت مازاد پروتئین - انرژی ۱۴۷۰
۲۷-۷ سازگاری متابولیکی: ارتباط بین دریافت کربوهیدرات و میزان تری آسید گلیسرول های سرمی ۱۴۸۷	۲۷-۵ رژیم غذایی پر-کربوهیدرات در	۲۷-۶ • کربوهیدرات ها ۱۴۷۶
		۲۷-۷ • چربی ها ۱۴۷۷
		۲۷-۸ • فیبر ۱۴۷۹
		۲۷-۹ • ترکیب درشت مغذی های غذایی ۱۴۸۰
		۲۷-۱۰ • نوتریژنتیک و ترکیب غذایی ۱۴۸۶

مفاهیم کلیدی

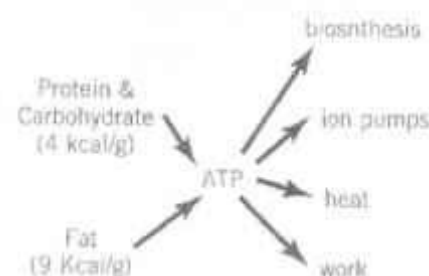
- تعادل انرژی ارتباط بین خوردن انرژی و مصرف انرژی است. تعادل نیترژنی ارتباط بین دریافت نیترژن و دفع نیترژن است.
- اسیدهای آمینه ضروری می بایست در رژیم غذایی موجود باشند. نیازهای پروتئینی در زمان رشد، تروما و بیماری افزایش می یابد.
- برحسب سن بیمار و شرایط تشدیدکننده، سوء تغذیه پروتئین - انرژی می تواند به اشکال مختلف نمایان شود، ولی یک سیمای معمول آن ضعف عملکرد ایمنی است که منجر به کاهش مقاومت در برابر عفونت می شود.
- چاقی همراه با مقاومت انسولینی است و مشکلات قابل توجهی را برای سلامتی به وجود می آورد.
- معمول ترین اشکال عدم تحمل کربوهیدرات شامل دیابت قندی و کمبود لاکتاز می باشند.
- میزان و نوع چربی های موجود در رژیم غذایی ممکن است در دراز-مدت مشکلاتی را برای سلامتی بوجود آورند.
- ترکیب غذایی مطلوب از فردی به فرد دیگر متفاوت است.

۱-۲۷ • مقدمه

مطالعه تغذیه در انسان را می‌توان به سه بخش تقسیم نمود: کم‌تغذیه^۱، پرتغذیه^۲، و تغذیه ایده‌آل^۳. توجه اصلی در این کشور بر روی حالت کم‌تغذیه متمرکز نمی‌باشد، زیرا هم اکنون بیماری‌های کمبود-تغذیه بسیار نادر هستند. هرچند، حالت پرتغذیه مشکل به‌خصوص جدی در کشورهای توسعه‌یافته است. برآورد اخیر نشان می‌دهد که بیش از ۳۴٪ جمعیت ایالات متحده چاق^۴ هستند و ۳۲٪ آنها اضافه وزن^۵ دارند؛ از طرف دیگر، چاقی همراه با افزایش خطر چندین مشکل جدی برای سلامتی است. همراه با توجه به میزان در حال افزایش چاقی، علاقه رو به افزایشی به ترکیب مطلوب درشت مغذی‌ها وجود دارد. برای کاهش خطر چاقی و بیماری‌های مرتبط با چاقی، آیا نسبت ایده‌آلی برای کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها وجود دارد؟ بالاخره، عرصه نوتریژنومیک^۶ در حال شکل‌گیری است. ژنتیک چه نقشی را در چاقی و ترکیب غذایی ایده‌آل برای هر کدام از ما بازی می‌کند؟ احتمالاً این موضوع هیجان‌انگیزترین عرصه در تغذیه امروزی است.

۲-۲۷ • متابولیسم انرژی

محتوای انرژی مواد غذایی اساساً برحسب کیلوکالری اندازه‌گیری می‌شود بیشتر غذایی که می‌خوریم به ATP و سایر ترکیبات پر-انرژی تبدیل می‌شوند که برای انجام مسیرهای بیوسنتتیک، تولید ضربان‌های عصبی و قدرت انقباض عضلانی به مصرف می‌رسند (شکل ۱-۲۷). محتوای انرژی غذاها عموماً برحسب کالری بیان می‌گردد. از نظر تکنیکی، این واژه اشاره به کیلوکالری انرژی حرارتی دارد که در هنگام سوختن آن ماده غذایی در داخل بدن آزاد می‌شود. از آنجایی که استاندارد بین‌المللی برای اندازه‌گیری انرژی، کیلوژول (kJ) است، این موضوع قدری پیچیده می‌شود. از آنجایی که عموم مردم ترجیح می‌دهند در محاسبات از کالری به جای کیلوژول استفاده کنند، در این فصل از کالری استفاده شده و در جایی که لازم باشد، تبدیل به کیلوژول انجام می‌شود. میزان کالری پروتئین، چربی، کربوهیدرات و الکل به ترتیب تقریباً برابر ۴، ۹، ۴ و ۷ کالری در هر گرم (۱۶/۷، ۳۷/۷، ۱۶/۶ و ۲۹/۳ کیلوژول در هر گرم) می‌باشد. با توجه به این مقادیر و میزان و ترکیب غذا، به راحتی می‌توانیم محتوای (ورودی) کالری غذاهای خود را محاسبه کنیم. محاسبه محتوای کالری غذاها یک مشکل جدی در ایالات متحده نیست. میلیون‌ها آمریکایی قادرند این محاسبه را به سادگی انجام دهند. مشکل در متعادل‌سازی ورودی^۷ کالری و خروجی^۸ کالری است. این کالری‌ها کجا می‌روند؟



شکل ۱-۲۷ سرنوشت متابولیکی مواد غذایی که می‌خوریم.

1. Undernutrition
7. Input

2. Overnutrition
8. Output

3. Ideal nutrition

4. Obese

5. Overweight

6. Nutrigenomics

جدول ۱-۲۷ • فاکتورهایی که بر روی میزان مصرف انرژی تأثیر دارند

سطح بدن
سن
جنس
میزان فعالیت

مصرف انرژی تحت تأثیر چهار عامل قرار دارد

جدول ۱-۲۷ چهار عامل اصلی را فهرست کرده است که بر روی مصرف انرژی افراد تأثیر می‌گذارند. معتقدند تأثیرات سطح بدن تنها با سرعت از دست رفتن حرارت توسط بدن ارتباط دارد؛ هرچه سطح بدن بیشتر باشد، میزان از دست رفتن حرارت بیشتر خواهد بود. گرچه ممکن است تعجب‌آور باشد، ولی افراد لاغر سطح بدن بیشتری دارند و بنابراین نیاز به انرژی آنها بالاتر از افراد چاق با وزن مشابه می‌باشد. سن ممکن است دو عامل را منعکس کند: رشد و توده عضلانی بدون چربی، در اطفال و کودکان برای رشد سریع نیاز به مصرف بالاتر انرژی است که انعکاسی از میزان متابولیسم پایه (میزان انرژی مصرفی در حالت استراحت) بالاتر می‌باشد. در بالغین (حتی افراد لاغر)، در طی فرایند افزایش سن به تدریج بافت عضله توسط چربی و آب جایگزین می‌شود که نتیجه آن کاهش ۲۰٪ در میزان متابولیسم پایه^۱ (BMR) در هر دهه زندگی بزرگسالی است. به دلیل داشتن درصد کمتر توده عضله بی‌چربی و اثرات هورمون‌های زنانه بر روی متابولیسم، BMR در زنان کمتر از مردان است. تأثیر میزان فعالیت بر روی نیاز به انرژی، واضح است. هرچند اکثراً تأکید زیادی بر روی اثرات فوری، در مقابل طولانی-مدت، فعالیت می‌باشد. برای مثال، برای سوزاندن کالری‌های موجود در یک قطعه پای سیب نیاز به بیش از یک ساعت حرکت آهسته می‌باشد.

فعالیت منظم سبب افزایش میزان متابولیسم پایه و سوزاندن سریع‌تر در ۲۴ ساعت شبانه و روز می‌شود. برای افزایش توده عضله بی‌چربی نیاز به طراحی یک برنامه فعالیت بدنی منظم می‌باشد که می‌بایست ۳ تا ۵ روز در هفته تکرار شود، ولی برای تأثیر بر روی میزان متابولیسم پایه لازم نیست فعالیت هوازی باشد. در مورد افراد مسن و ناتوان، حتی پیاده‌روی روزانه می‌تواند به افزایش مختصر میزان متابولیسم پایه کمک کند.

مقادیر هورمون‌ها نیز مهم است، زیرا تیروکسین، هورمون‌های جنسی، هورمون رشد و به میزان کمتر، اپی‌نفرین و کورتیزول سبب افزایش BMR می‌شوند. تأثیرات اپی‌نفرین و کورتیزول احتمالاً تا حدودی توجیه می‌کند که چرا استرس شدید و ترومای جدی به میزان قابل توجهی نیاز به انرژی را افزایش می‌دهد. بالاخره، خود دریافت^۲ انرژی یک ارتباط معکوس با مصرف آن دارد، زیرا در طی دوره‌های گرسنگی و نیمه‌گرسنگی، BMR می‌تواند تا ۵۰٪ کاهش یابد. این موضوع ارزش بقایی زیادی در موارد گرسنگی واقعی دارد، ولی به فردی که می‌خواهد با داشتن یک رژیم-کالری محدود وزن خود را کاهش دهد، زیاد کمک نمی‌کند.

۳-۲۷ • متابولیسم پروتئین

پروتئین غذایی نقش‌های مختلفی، از جمله تولید انرژی، را ایفاء می‌کند پروتئین به عنوان غذای بدن ساز^۳، از یک رمز درونی خاص برخوردار است. با وجود اینکه

1. Basal metabolic rate

2. Uptake

3. Body-building

پروتئین یکی از اجزاء ساختمانی ضروری تمامی سلول‌های بدن است، برای حفظ ترشحات ضروری، نظیر آنزیم‌های گوارشی و هورمون‌های پتیدی یا پروتئینی، نیز لازم می‌باشد. پروتئین همچنین برای سنتز پروتئین‌های پلاسمایی لازم می‌باشد که خود برای حفظ تعادل اسموتیک، انتقال مواد از طریق خون و حفظ ایمنی ضروری هستند. میزان پروتئین مصرفی یک فرد بالغ آمریکای شمالی به مراتب بیش از میزان مورد نیاز برای انجام این فعالیت‌های ضروری است. پروتئین اضافی به عنوان منبع انرژی مورد استفاده قرار می‌گیرد که طی آن اسیدهای آمینه گلوکونیک به گلوکز و اسیدهای آمینه کتونیک به اسیدهای چرب و اجسام کتونی تبدیل می‌گردند. لذا در مورد اکثر افراد دارای رژیم غذایی پر-پروتئین، بدنسازی تنها در بافت چربی رخ می‌دهد.

معمولاً گفته می‌شود که بدن ذخیره پروتئین ندارد و بنابراین لازم است با هر وعده غذایی پروتئین غذایی کافی مصرف شود. هرچند این موضوع کاملاً صحیح نیست. با وجود اینکه کلاس مجزایی از پروتئین‌های ذخیره‌ای وجود ندارد، درصد مشخصی از پروتئین‌های بدن متحمل فرایند ثابت تجزیه و سنتز مجدد می‌شوند. در حالت ناشتایی، تجزیه این پروتئین‌ها افزایش می‌یابد و اسیدهای آمینه حاصل صرف تولید گلوکز، سنتز ترکیبات نیتروژنی غیرپروتئینی و پروتئین‌های ترشحی و پلاسمایی ضروری می‌شوند که در بالا به آنها اشاره شد. حتی در حالت تغذیه شده، برخی از این اسیدهای آمینه برای تولید انرژی و به عنوان پیش‌سازهای بیوسنتیک مصرف می‌شوند. لذا بدنسازی پروتئین یک فرایند طبیعی و یک ویژگی ضروری تعادل نیتروژنی است.

تعادل نیتروژنی، دریافت نیتروژن را با دفع آن مرتبط می‌سازد

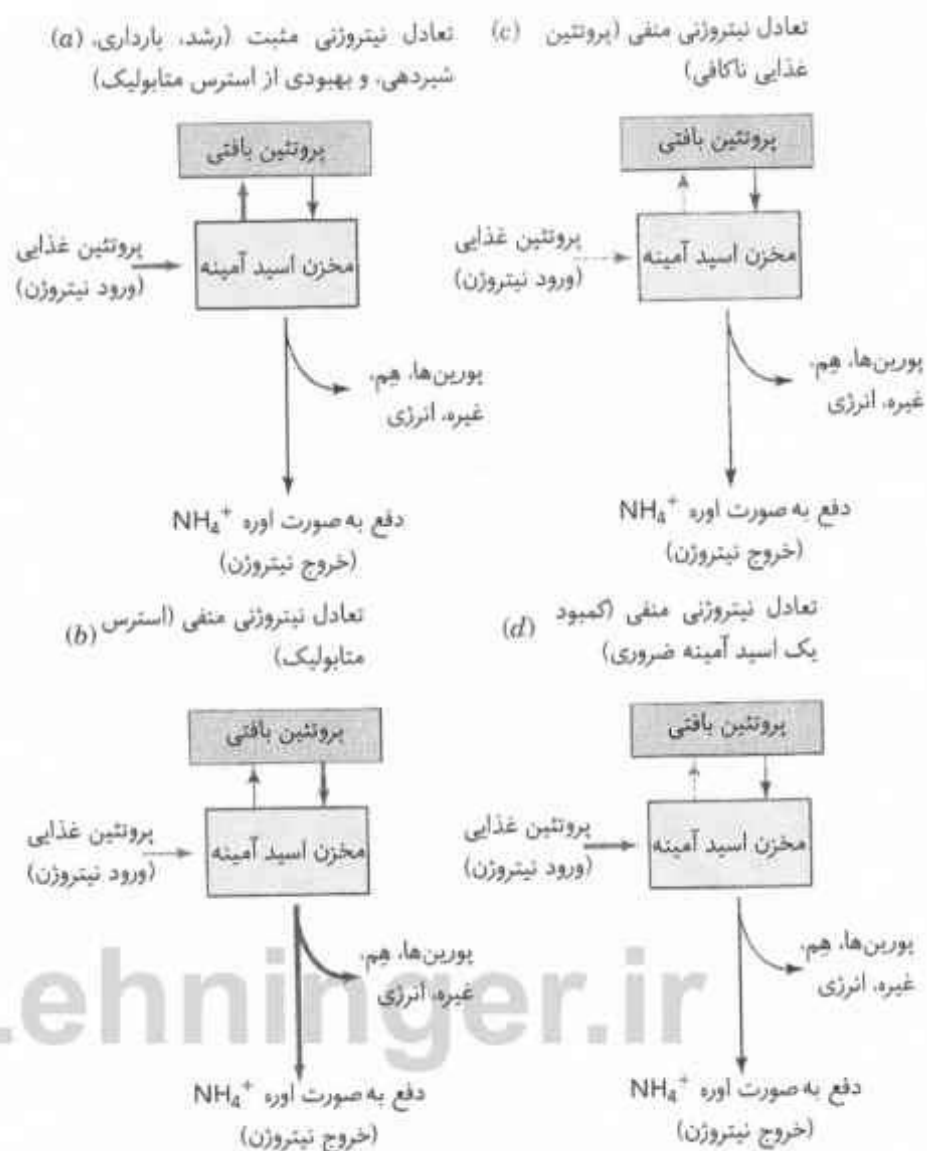
تعادل نیتروژنی (شکل ۲-۲۷) ارتباط بین دریافت نیتروژن، اساساً به شکل پروتئین، و دفع نیتروژن، عمدتاً به شکل پروتئین هضم نشده در مدفوع و اوره و آمونیاک از طریق ادرار، می‌باشد. یک فرد بالغ طبیعی در تعادل نیتروژنی قرار دارد که در آن میزان دفع درست برابر میزان دریافت می‌باشد. تعادل نیتروژنی منفی حاصل دریافت ناکافی پروتئین می‌باشد، زیرا اسیدهای آمینه‌ای که صرف تولید انرژی و واکنش‌های بیوسنتیک می‌شوند، جایگزین نمی‌گردند. این حالت همچنین در هنگام آسیب، به دلیل وجود تخریب خالص بافت، و در هنگام تروما یا بیماری جدی که در آن پاسخ سازگاری بدن سبب افزایش متابولیسم پروتئینی می‌شود، مشاهده می‌گردد. تعادل نیتروژنی مثبت در زمانی رخ می‌دهد که یک افزایش خالص در پروتئین بدن، مثلاً در بچه‌های در حال رشد، زنان باردار یا افراد بزرگسال در حال بهبودی، وجود داشته باشد.

اسیدهای آمینه غذایی می‌بایست در رژیم غذایی موجود باشند

علاوه بر میزان پروتئین غذایی می‌بایست به چند عامل دیگر نیز توجه داشت. یکی از این عوامل مجموعه اسیدهای آمینه ضروری خورده شده می‌باشد. اسیدهای آمینه ضروری

جدول ۲-۲۷ • اسیدهای آمینه ضروری

Histidine
Isoleucine
Leucine
Lysine
Methionine
Phenylalanine
Threonine
Tryptophan
Valine



شکل ۲-۲۷ عواملی که بر روی تعادل نیتروژنی تأثیر می‌گذارند. نمایش‌های شماتیکی از ارتباط متابولیکی درگیر در تعیین تعادل نیتروژنی. (a) تعادل نیتروژنی مثبت (رشد، بارداری، شیردهی، و بهبودی از استرس متابولیک). (b) تعادل نیتروژنی منفی (استرس متابولیک). (c) تعادل نیتروژنی منفی (پروتئین غذایی ناکافی). (d) تعادل نیتروژنی منفی (عدم وجود یک اسید آمینه ضروری). هر کدام از این اشکال تعادل نیتروژنی حاصل از یک مجموعه شرایط متابولیکی را نشان می‌دهد. مسیرهای غالب در هر حالت با پیکان‌های ضخیم قرمز نشان داده شده‌اند.

شامل اسیدهای آمینه‌ای هستند که توسط بدن سنتز نمی‌شوند (جدول ۲-۲۷). در صورتی که تنها یکی از این اسیدهای آمینه ضروری در رژیم غذایی وجود نداشته باشد، بدن نمی‌تواند پروتئین جدیدی را سنتز کند که به دلیل نوسازی طبیعی از دست رفته است که نتیجه آن یک تعادل نیتروژنی منفی می‌باشد (شکل ۲-۲۷). به طور آشکار، مجموعه اسیدهای آمینه ضروری موجود در پروتئین غذایی، نحوه مصرف آن توسط بدن را تعیین می‌کند. اکثر پروتئین‌های حیوانی تمامی اسیدهای آمینه ضروری را به میزانی دارند که مورد نیاز بدن انسان است. از طرف دیگر، پروتئین‌های گیاهی اغلب فاقد یک یا چند اسید آمینه ضروری هستند و ممکن است در برخی موارد، هضم آنها مشکل‌تر باشد. به همین دلیل

رژیم‌های غذایی گیاهی زمانی می‌توانند پروتئین کافی را فراهم سازند که پروتئین دیگری برای فراهم‌سازی مقادیر کافی اسیدهای آمینه ضروری مصرف شود و یا اینکه دو یا چند پروتئین مختلف با یکدیگر به مصرف برسند تا از نظیر محتوای اسید آمینه‌ای یکدیگر را تکمیل کنند. برای مثال، در صورتی که ذرت (که فاقد لیزین است) با حبوبات (کمبود متیونین داشته، ولی غنی از لیزین هستند) ترکیب شود، کارایی خوردن این دو پروتئین گیاهی به پروتئین حیوانی می‌رسد. کفایت رژیم‌های غذایی از نظر پروتئین و کالری برای کودکان در ارتباط بالینی ۱-۲۷ مورد بحث قرار می‌گیرد؛ نیاز به پروتئین با کیفیت بالا در رژیم‌های غذایی کم-پروتئین که در درمان بیماران کلیوی مورد استفاده قرار می‌گیرد، در ارتباط بالینی ۲-۲۷ اشاره می‌شود.

صرفه‌جویی پروتئینی بستگی به محتوای کربوهیدراتی و چربی غذایی دارد

عامل دیگری که نیاز پروتئینی را تعیین می‌کند، میزان چربی و کربوهیدرات موجود در رژیم غذایی است. در صورتی که این ترکیبات به میزان ناکافی در رژیم غذایی وجود داشته باشند، لازم است مقداری از پروتئین‌های غذایی صرف تولید انرژی شود؛ لذا این میزان از پروتئین برای ساختن و جایگزینی بافت در دسترس قرار نخواهد داشت. بنابراین، وقتی محتوای انرژی (کالری) رژیم غذایی به صورت کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها افزایش می‌یابد، نیاز به پروتئین کاهش می‌یابد. این را صرفه‌جویی پروتئینی^۱ گویند. کربوهیدرات‌ها قدری در صرفه‌جویی پروتئینی کارآمدتر از چربی‌ها هستند که دلیل آن احتمالاً این است که تقریباً تمامی بافت‌ها می‌توانند از کربوهیدرات‌ها به عنوان منبع انرژی استفاده کنند، ولی از چربی‌ها نمی‌توانند.

نیازهای پروتئینی افراد بالغ طبیعی

با تصور دریافت کالری کافی و کارایی مصرف ۷۵٪ که معمولاً برای یک پروتئین مخلوط موجود در رژیم غذایی متوسط آمریکایی مشاهده می‌گردد، میزان توصیه‌شده دریافت پروتئین برابر 0.8 g/kg می‌باشد. این میزان برای یک مرد ۷۲ کیلوگرمی (160 lb) حدود ۵۸ گرم پروتئین در روز و برای یک زن ۵۵ کیلوگرمی (120 lb) حدود ۴۴ گرم پروتئین در روز می‌باشد. با رژیم گیاهی اگر کارایی کلی مصرف کمتر از ۷۵٪ است، میزان توصیه‌شده بالاتر می‌باشد.

در زمان رشد و بیماری، نیاز به پروتئین افزایش می‌یابد

از آنجایی که پروتئین غذایی برای سنتز بافت جدید بدن و همچنین برای حفظ و ترمیم آن مورد نیاز است، در طی دوره‌های رشد سریع نظیر بارداری، طفولیت، کودکی و جوانی،

1. Protein sparing

رژیم غذایی گیاهی و نیازهای پروتئین - انرژی کودکان

یکی از مهمترین مشکلات رژیم غذایی کاملاً گیاهی (در مقایسه با رژیم غذایی گیاهی شیر- تخم مرغ)، مشکلات مربوط به دریافت مقادیر کافی کالری و پروتئین است. کمبود کالری بالقوه به این دلیل حاصل می‌شود که میزان کالری میوه‌جات و سبزیجات بسیار کمتر از گوشتی است که جایگزین شده است ($50-300 \text{ cal}/100\text{g}$ در مقابل $36-72 \text{ kJ}/100\text{g}$). مشکل پروتئین سه جانبه است. (۱) بیشتر محصولات گیاهی پروتئین بسیار کمتری دارند (۱ تا ۲ گرم پروتئین در هر ۱۰۰ گرم در مقابل ۱۵ تا ۲۰ گرم پروتئین در هر ۱۰۰ گرم). (۲) بیشتر پروتئین‌های گیاهی ارزش بیولوژیکی پایینی دارند. (۳) برخی پروتئین‌های گیاهی به‌طور کامل هضم نمی‌شوند. در واقع، رژیم‌های غذایی که به‌خوبی طراحی شده‌اند، معمولاً کالری و پروتئین کافی برای متوسط بالغین فراهم می‌کنند. در حقیقت، کاهش دریافت کالری ممکن است یک فایده باشد، زیرا آنهایی که گیاه‌خوار مطلق هستند، لاغرتر از افراد مشابه غیرگیاه‌خوار می‌باشند.

هرچند، در حالی که یک مرد بزرگسال ممکن است به ازاء هر کیلوگرم وزن خود نیاز به 0.8 g پروتئین و 40 cal (9.6 kJ) داشته باشد، ممکن است نیاز یک کودک کم سن ۲ تا ۳ برابر این میزان باشد. به‌طور مشابه، افزایش نیاز روزانه زنان باردار شامل 10 g پروتئین و 300 cal (72 kJ) و زنان شیرده شامل 15 g پروتئین و 500 cal (120 kJ) می‌باشد. به‌همین

دلیل کودکان کم سن، خانم‌های باردار و خانم‌های شیرده در خطر سوءتغذیه پروتئین - انرژی قرار دارند. کودکانی که مادران گیاه‌خوار دارند، عموماً وزن زمان تولد کمتری نسبت به کودکانی دارند که مادران آنها یک مخلوط غذایی را مصرف می‌کنند. به‌طور مشابه، رشد کودکان گیاه‌خوار طی ۵ سال اول عموماً آهسته‌تر است، ولی عموماً تا ۱۰ سالگی به رشد مورد نظر می‌رسند.

در صورت برنامه‌ریزی مناسب، کالری و پروتئین کافی برای این گروه در خطر بالا را می‌توان فراهم نمود. برای طراحی یک رژیم غذایی گیاهی با کالری و پروتئین کافی می‌بایست به سه اصل توجه نمود. (۱) هر وقت امکان داشت، تخم مرغ و شیر اضافه شود که منابع فوق‌العاده کالری و پروتئین با کیفیت بالا هستند. (۲) مقادیر آزادی از غذاهای گیاهی با تراکم بالای کالری، نظیر گردوها، غلات، لوبیای خشک و میوه‌جات خشک را اضافه نمود. (۳) مقادیر آزاد غذاهای گیاهی با پروتئین بالا را در نظر گرفت که ترکیب‌های اسید آمینه‌ای مکمل داشته باشند. ممکن است این طور تصور شود که این پروتئین‌های مکمل می‌بایست در یک وعده غذایی وجود داشته باشند. هرچند، مطالعات حیوانی جدید نشان داده‌اند که یک وعده غذایی با کمبود (و نه فاقد) یک اسید آمینه ضروری، ممکن است با افزودن آن اسید آمینه به وعده غذایی بعدی جبران گردد.

نیاز به پروتئین افزایش قابل توجهی پیدا می‌کند. در صورتی که به نیازهای رشد توجه شود، به نظر نمی‌رسد سن اثر زیادی بر نیازهای پروتئینی داشته باشد. با افزایش سن، میزان نیاز به پروتئین قدری کاهش می‌یابد، البته اگر کاهش یابد. هرچند، افراد مسن نیاز به مصرف کالری کمتری دارند و عموماً کالری کمتری مصرف می‌کنند، لذا لازم است پروتئین کیفیت - بالا درصد بیشتری از کل کالری آنها را فراهم کند. برخی افراد مسن ممکن است به دلیل مشکلات سوء جذب، نیازهای پروتئینی خاصی داشته باشند.

بیماری، ترومای جدی و جراحی، یک پاسخ کاتابولیکی جدی را به همراه دارد. در این شرایط، نیاز به انرژی و پروتئین بسیار زیاد است و بدن با افزایش تولید گلوکوکورتیکوئیدها، اپی نفرین و سیتوکین‌ها پاسخ می‌دهد. تجزیه پروتئین‌های بدن به میزان زیادی افزایش یافته و یک تعادل نیتروژنی منفی حاصل می‌شود، مگر آنکه دریافت پروتئین افزایش یابد (شکل ۲-۲۷). با وجود اینکه افزایش نیاز به پروتئین در بیماری کوتاه - مدت اهمیت کمی

مصرف غذایی پروتئین و بیماری کلیوی

نارسایی مزمن کلیه با تجمع محصولات انتهایی کاتابولیسم پروتئین، اساساً اوره، مشخص می‌گردد. به دلیل اینکه این محصولات انتهایی سمی مسئول بسیاری از علائم مرتبط با نارسایی کلیوی هستند، معمولاً مقداری محدودیت مصرف غذایی پروتئین در این بیماران لازم است. میزان محدودیت پروتئینی بستگی به شدت این بیماری دارد. در صورتی که رژیم غذایی به اندازه کافی کالری داشته باشد، حفظ بیماران در تعادل نیتروژنی برای مدت‌های طولانی با داشتن رژیم‌های غذایی حاوی تنها ۴۰ گرم پروتئین در روز ساده می‌باشد. رژیم‌های غذایی که کمتر از ۴۰ گرم در روز پروتئین دارند، مشکلاتی را به وجود می‌آورند. نوسازی پروتئینی ادامه یافته و تعادلی بین تأمین پروتئین کافی برای اجتناب از تعادل نیتروژنی منفی، ولی آنقدر کافی که مانع تجمع محصولات بیهوده شود، به وجود می‌آید.

راهکار مورد استفاده در این نوع رژیم‌های غذایی شامل (۱) یک میزان کافی پروتئین از نظر فیزیولوژیکی، اساساً با ارزش بیولوژیکی بالا، (۲) فراهم‌سازی کل نیاز کالریک روزانه به صورت کربوهیدرات و چربی. هدف فراهم‌سازی اسیدهای آمینه ضروری کافی برای حفظ تعادل نیتروژنی مثبت می‌باشد. به نوبه خود، بدن می‌بایست قادر به سنتز اسیدهای آمینه غیرضروری از سایر متابولیت‌های حاوی نیتروژن باشد. کربوهیدرات و چربی کافی فراهم می‌شود تا لزوماً از متابولیسم پروتئین غذایی برای تولید انرژی چشم‌پوشی شود. با این نوع رژیم غذایی، امکان آن وجود دارد که بتوان بیمار را به مدت طولانی با ۲۰ گرم پروتئین در روز حفظ نمود.

به دلیل مشکلات حفظ تعادل نیتروژنی در چنین دریافت‌های کم-پروتئینی، لازم است وضعیت پروتئینی بیمار پایش شود. این پایش را می‌توان با اندازه‌گیری میزان آلبومین و ترانسفرین سرم انجام داد.

متأسفانه این نوع رژیم‌های غذایی فوق‌العاده یکنواخت بوده و دنبال کردن آنها مشکل است. یک رژیم غذایی شاخص با ۲۰ گرم پروتئین شامل این موارد است: (۱) یک تخم مرغ به همراه ۳/۴ فنجان شیر یا یک تخم مرغ دیگر یا یک انس (oz) گوشت، (۲) نیم پوند (lb) نان گندم فاقد گلوتن (کم-پروتئین)؛ باید از سایر نان‌ها و غلات پرهیز نمود و این تقریباً شامل تمامی مواد پخته شده می‌باشد. (۳) مقدار محدودی میوه‌جات و سبزیجات کم-پروتئین، کم-پتاسیم، و (۴) قندها و چربی‌ها برای رفع باقیمانده کالری‌های مورد نیاز؛ هرچند لازم است از کیک، پای، و کلوچه اجتناب شود. برعکس، همودیالیز منجر به وضعیت کاتابولیسم پروتئینی خالص می‌شود که نتیجه آن کاهش توده عضلانی و افزایش خطر حالت مرضی و مرگ و میر می‌باشد. لذا مبتلایان به نارسایی مزمن کلیه که دیالیز می‌شوند، اغلب افزایش نیاز به پروتئین را دارند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تکمیل پروتئین غذایی یا داخل وریدی در هنگام دیالیز می‌تواند به بازگردانی هومئوستاز طبیعی پروتئین کمک کند. به طور مشابه، بیماران مبتلا به نارسایی حاد کلیه حاصل از عفونت خون، شوک، تروما یا سوختگی، به دلیل افزایش کاتابولیسم در این شرایط (ارتباط بالینی ۳-۲۷)، اغلب افزایش نیاز به پروتئین را دارند.

دارد، همان‌طور که در قسمت بعد مورد بحث قرار خواهد گرفت (ارتباط بالینی ۳-۲۷)، در هنگام بهبودی بیماران بستری در بیمارستان می‌تواند حیاتی باشد.

۴-۲۷ • سوء تغذیه پروتئین-انرژی

معمول‌ترین شکل سوء تغذیه در جهان، سوء تغذیه پروتئین-انرژی (PEM) است. در کشورهای در حال توسعه، به خصوص در اطفال و کودکان کم سن، دریافت ناکافی پروتئین و انرژی در مجموع بسیار شایع است. در حالی که علائم از یک مورد به مورد دیگر بسیار متفاوت می‌باشد، معمولاً آنها را به دو نوع ماراسموس^۱ و کواشیورکور^۲ تقسیم می‌کنند. ماراسموس حاصل دریافت ناکافی هم پروتئین و هم انرژی است، در حالی که کواشیورکور

1. Protein-energy malnutrition

2. Marasmus

3. Kwashiorkor

فراهم‌سازی پروتئین و کالری کافی برای بیماران بستری در بیمارستان

شامل پتیدهای کوچک یا اسیدهای آمینه، گلوکز و دکسترین‌ها، مقداری چربی و الکترولیت‌ها می‌باشند. این غذاها برای رفع بیشتر نیازهای کوتاه-مدت کالری و پروتئین کافی یک بیمار با کاتابولیسم متوسط، کافی هستند. وقتی بیمار کاتابولیسم شدید دارد و یا نمی‌تواند به‌طور طبیعی غذاها را هضم و جذب کند، تغذیه غیرخوراکی (داخل‌وریدی) لازم است. همانند سایر انفوزیون‌های داخل‌وریدی، تهاجمی‌ترین روش استفاده از یک ورید محیطی با جریان آهسته است. محدودیت اصلی این روش، هیپرتونیسیته می‌باشد. هر چند می‌توان یک محلول ۵٪ گلوکز و ۴/۲۵٪ اسیدهای آمینه را به‌طور ایمن مصرف نمود. این محلول معمولاً پروتئین کافی برای تعادل نیتروژنی مثبت را فراهم می‌سازد، ولی به‌ندرت کالری مورد نیاز برای حفظ طولانی-مدت بیماری را در اختیار قرار می‌دهد که شدیداً کاتابولیک است.

تهاجمی‌ترین درمان تغذیه‌ای، تغذیه وریدی کامل می‌باشد. معمولاً کاتتر کار گذاشته شده در داخل یک رگ بزرگ با جریان سریع، نظیر ورید اجوف فوقانی، قرار داده می‌شود تا انفوزیون بسیار هیپرسموتیک سریعاً بتواند رقیق شود. به این طریق می‌توان محلول‌هایی را مورد استفاده قرار داد که تا ۶۰٪ گلوکز و ۴/۲۵٪ اسید آمینه دارند که پروتئین و بیشتر کالری مورد نیاز را برای مدت-طولانی فراهم می‌کند. انفوزیون داخل‌وریدی لیپید اغلب به برای تأمین کالری اضافه شده و اسیدهای چرب ضروری را فراهم می‌کند. هر کدام از این روش‌ها می‌توانند تعادل نیتروژنی منفی همراه با جراحی و تروما را از بین ببرند و یا به حداقل برسانند. روش انتخابی بستگی به شرایط بیمار دارد. به‌عنوان یا قاعده کلی، تکنیکی ترجیح داده می‌شود که کمتر تهاجمی باشد.

پاسخ متابولیکی طبیعی به عفونت، تروما، و عمل جراحی، یک وضعیت کاتابولیکی پیچیده و دقیقاً متعادل شده می‌باشد. گلوکوکورتیکوئیدها، ایتروکین-۶ (IL-6) و سایر سیتوکین‌ها آزاد شده و به‌میزان زیادی سرعت لیپولیز، پروتئولیز و گلوکونئولیز را افزایش می‌دهند. نتیجه خالص افزایش منبع اسیدهای چرب و گلوکز برای رفع افزایش درخواست انرژی این نوع استرس‌های مهم می‌باشد. میزان سرمی بالای گلوکز منجر به افزایش میزان انسولین در گردش خون می‌شود که اغلب با مقادیر افزایش‌یافته سیتوکین‌ها و گلوکوکورتیکوئیدها متعادل می‌گردد. عضله اسکلتی میزان بسیار کمی از گلوکز خون را برداشت می‌کند و منبع اصلی انرژی آن اسیدهای چرب آزاد خون و پروتئین کاتابولیزه شده خود می‌باشد. عضله به بیرون‌ریزی اسیدهای آمینه، به‌خصوص آلانین، جهت مصرف در محل‌های دیگر بدن ادامه می‌دهد که نتیجه آن تخلیه بسیار سریع ذخایر پروتئینی بدن است.

بیمار بستری در بیمارستان که کاتابولیسم شدیدی دارد، ممکن است روزانه به ازاء هر کیلوگرم وزن خود نیاز به ۳۵-۴۵ kcal (۸۴-۱۰۸ kJ) انرژی و ۲-۳ g پروتئین داشته باشد. نیاز بیماری که دچار سوختگی شدید شده است، حتی ممکن است بیشتر باشد. چندین راه برای فراهم‌سازی کالری و پروتئین کافی برای بیمار بعد از جراحی وجود دارد تا بهبودی مطلوب آن تضمین گردد. وقتی بیمار نمی‌تواند غذای کافی بخورد، ممکن است تکمیل رژیم غذایی با فراورده‌های پر-کالری و پر-پروتئین مناسب باشد که معمولاً مخلوطی از نشاسته ذرت هموژنیزه شده، تخم‌مرغ، پروتئین شیر و طعم‌دهنده‌ها می‌باشد. وقتی بیمار قادر به خوردن غذای جامد یا هضم مخلوط‌های پیچیده غذاها کافی نباشد، غذاهای عنصری معمولاً با استفاده از یک لوله بینی-معدده‌ای داده می‌شوند. غذاهای عنصری^۱

1. Elemental diets

حاصل دریافت ناکافی پروتئین و کافی انرژی می‌باشد. در اغلب موارد رژیم‌های غذایی که منجر به ماراسموس و کواشیورکور می‌شوند، مشابه هستند و کواشیورکور در شرایط افزایش درخواست پروتئین نظیر عفونت، تشدید می‌شود. اطفال ماراسموسی یک ظاهر لاغر و تحلیل‌رفته دارند که نسبت به سن خود کوچک هستند. در صورتی که PEM به اندازه کافی طول بکشد، به‌طور دائمی رشد فیزیکی و نمو ذهنی کودکان متوقف می‌شود. مبتلایان به کواشیورکور اغلب به‌دلیل ادم، یک ظاهر فریب‌آمیز چاق دارند. سایر علائم همراه با

کواشیورکور شامل موی شکننده خشک، اسهال، اشکال مختلف التهاب پوست، و عقب ماندگی رشد می باشند. ویران کننده ترین نتیجه هر دو حالت، کاهش توانایی مقابله با عفونت ها می باشد. تعداد لنفوسیت های T (و بنابراین پاسخ ایمنی سلولی) این افراد کاهش دارد و همچنین نقص هایی در تولید سلول های بیگانه خوار و تولید ایمونوگلوبولین ها، اینترفرون و سایر اجزاء سیستم ایمنی وجود دارد. بسیاری از بیماران به دلیل عفونت های ثانویه، و نه گرسنگی، می میرند.

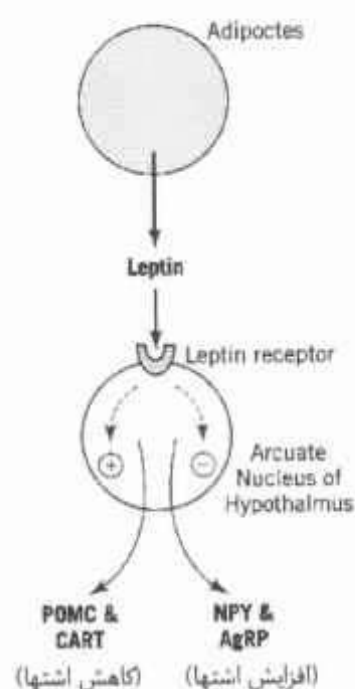
معمول ترین شکل PEM در ایالات متحده در بیماران بستری در بیمارستان دیده می شود. دوره معمول حوادث به صورت زیر است: بیمار چندین هفته تا چندین ماه قبل از ورود به بیمارستان، به دلیل بیماری مزمن یا ناتوان کننده، خوراک خوبی ندارد. بیمار با به دلیل ترومای جدی، عفونت شدید یا برای یک جراحی مهم در بیمارستان بستری می شود که تمامی آنها سبب تعادل نیتروژنی منفی می شوند. این حالت اغلب به واسطه مشکلات تغذیه ای بیمار یا نیاز به ناشتایی برای آمادگی جهت جراحی یا آزمایش های تشخیصی تشدید می شود. نتیجه خالص، PEM می باشد که با میزان آلبومین سرمی یا سایر پروتئین های سرمی پایین و یا کاهش ایمنی سلولی مشخص می گردد. بیماران بستری در بیمارستان که PEM قابل مشاهده دارند، دچار تأخیر بهبود زخم، کاهش مقاومت در برابر عفونت، افزایش مرگ و میر و افزایش طول مدت بستری شدن در بیمارستان می شوند. اکثر بیمارستان ها برنامه هایی را برای پایش وضعیت تغذیه ای بیماران خود دارند و در جایی که لازم باشد برای حفظ تعادل مثبت نیتروژنی و انرژی مثبت، مداخله خواهند نمود (ارتباط بالینی ۳-۲۷ را ببینید).

۵-۲۷ • دریافت مازاد پروتئین-انرژی

طی سال های اخیر در خصوص میزان بالای متوسط مصرف پروتئین توسط آمریکایی ها زیاد گفته شده است. مطمئناً بسیاری برای حفظ تعادل نیتروژنی مثبت، بسیار بیشتر می خورند. در حال حاضر، یک فرد متوسط آمریکایی روزانه ۹۹ گرم پروتئین می خورد که ۶۸٪ آن منشاء حیوانی دارد. یک فرد بالغ سالم می تواند این میزان پروتئین را بدون هیچ ضرر آشکاری مصرف کند. نگرانی هایی در خصوص اثرات احتمالی دریافت زیاد پروتئین بر روی نیازهای کلسیمی به وجود آمده است. برخی مطالعات مطرح می کنند که دریافت بالای پروتئین سبب دفع ادراری کلسیم شده که همراه با افزایش ازدست رفتن مواد معدنی استخوان با افزایش سن می باشد. هرچند این موضوع هنوز ثابت نشده است.

چاقی وابسته به عوامل غذایی و عوامل ژنتیکی است

شاید جدی ترین و فراوان ترین مشکل تغذیه ای در این کشور، خوردن زیاد انرژی است. در حقیقت، چاقی به عنوان یک اپیدمی در ایالات متحده و بیشتر دنیای توسعه یافته ذکر



شکل ۳-۲۷ مسیر سرکوب اشتها توسط لپتین. نمایش شماتیک مسیر سرکوب اشتها توسط لپتین. سلول‌های چربی تولید لپتین می‌کنند که به گیرنده خود در هسته آرکوات هیپوتالاموس اتصال یافته و سبب تحریک نورون‌های تولیدکننده هورمون‌های سرکوب‌کننده - اشتها POMC (پرواوپومیلانوکورتین) و CART (رونوشت تحت تنظیم کوکائین و آمفتامین) و مهار نورون‌های تولیدکننده نوروپپتیدهای محرک - اشتها NPY (نوروپپتید Y) و AgRP (پروتئین مرتبط با آگوتی) می‌شود. به‌طور طبیعی، میزان لپتین با افزایش ذخایر چربی در سلول‌های چربی افزایش می‌یابد.

شده است. چاقی براساس شاخص توده بدن^۱ (BMI). وزن برحسب کیلوگرم تقسیم بر مربع قد برحسب متر) تعریف می‌شود. براساس میزان BMI افراد در چهار گروه در نظر گرفته می‌شوند: BMI برابر یا کمتر از ۲۴/۹ به‌عنوان وزن ایده‌آل، BMI بین ۲۵ تا ۲۹ به‌عنوان اضافه‌وزن، BMI بین ۳۰ تا ۴۰ به‌عنوان چاق، و BMI بیش از ۴۰ به‌عنوان چاق مرضی^۲. راه غیردقیق بیان این موضوع این است که اگر یک فرد پنج فوتی و چهار اینچی (حدود ۱۷۳ سانتی‌متر) حداقل ۳۰ پوند وزن (۱۳/۶ کیلوگرم) اضافه وزن داشته باشد، چاق است.

چاقی یک جزء ژنتیکی مهم دارد که دلیل آن الگوی وراثتی خانوادگی قوی و مطالعات انجام‌شده بر روی دوقلوهای یک‌تخمی است. بسیاری از متخصصان معتقدند که نقش عوامل ژنتیکی در چاقی، حدود ۳۰٪ تا ۷۰٪ می‌باشد. هرچند، در صورتی که بخواهیم واقعاً نقش ژنتیک را در چاقی بدانیم، لازم است به ماوراء ژنتیک کلاسیک مندلی فکر کنیم. بسیاری افراد دوست دارند به ژنتیک به‌صورت نقص‌های ژنتیکی نادری نگاه کنند که مستقیماً منجر به بیماری نظیر فنیل‌کتونوری (ص ۱۰۳۰) یا فیروزکیستیک (ص ۶۷۴) می‌شوند. در خصوص چاقی، تفکر ژنتیکی در سه سطح تأثیرات ژنتیکی سودمندتر خواهد بود: چاقی تک‌ژنی، استعداد چندژنی به چاقی و مقاومت تک‌ژنی به چاقی.

چاقی تک‌ژنی اشاره به نقص‌های ژنتیکی واحدی می‌کنند که قویاً با چاقی ارتباط دارند که به اثرات محیطی و رفتاری پاسخ نمی‌دهند. این نقص‌های ژنی از وراثت کلاسیک مندلی پیروی می‌کنند و در جمعیت عمومی فوق‌العاده نادر هستند. برای مثال، تحقیقات اخیر نشان داده است که سلول‌های چربی تولید هورمونی به‌نام لپتین می‌کنند که سرکوبگر اشتها است (شکل ۳-۲۷؛ ارتباط بالینی ۸-۱۷ را ببینید). در ابتدا مسیر لپتینی سرکوب اشتها به‌عنوان یک هدف بسیار امیدبخش برای مداخلات دارویی در نظر گرفته شد، زیرا نشان داده شده بود که سوش‌هایی از موش‌های خانگی که چاقی ژنتیکی داشتند (ob/ob)، قادر به تولید لپتین نبودند و تجویز لپتین به آنها منجر به کاهش وزن شد. هرچند، مشخص شده است که افراد دارای وزن اضافی، لپتین را بیش از حد تولید می‌کنند و نقص‌های مربوط به هم ژن لپتین و هم ژن گیرنده لپتین در جمعیت انسانی نادر است.

در حالت استعداد چندژنی به چاقی، چندشکلی‌های معمولی در برخی ژن‌ها وجود دارد که تنها در افرادی خطر چاقی را افزایش می‌دهند که برای مدت طولانی در مقایسه با میزان مصرف، کالری بیشتری را دریافت می‌کنند. در قسمت نوتریوتیک (قسمت ۱۰-۲۷)، به برخی مثال‌های این نوع پلی‌مورفیسم اشاره می‌شود. در بسیاری از موارد استعداد به چاقی نسبتاً ضعیف است، به‌همین دلیل احتمالاً چاقی تنها در افرادی دیده می‌شود که کالری اضافی دریافت می‌کنند و چندشکلی مرتبط با چاقی را در دو یا تعداد بیشتری ژن دارند. هرچند، با توجه به آنکه ژن‌های زیادی در این گروه قرار می‌گیرند و چندشکلی‌های مرتبط با چاقی بسیار شایع هستند، استعداد چندژنی به چاقی معمول می‌باشد. بالاخره

1. Body mass index

2. Morbidly obese

چندشکلی‌های ژنتیکی وجود دارند که سبب استعداد به لاغری حتی در افرادی می‌شود که طی یک دوره زمانی طولانی، کالری اضافی را می‌خورند. متأسفانه این نوع چندشکلی‌ها در جمعیت عمومی نسبتاً نادر هستند.

به‌طور خلاصه، گرچه ژنتیک ممکن است ۳۰٪ تا ۷۰٪ بر روی چاقی تأثیر داشته باشد، بسیاری از صفات ژنتیکی که بر روی چاقی تأثیر می‌گذارند، فاقد اثر مستقیم هستند؛ اینها تنها زمانی سبب استعداد به چاقی می‌شوند که طی یک دوره زمانی طولانی مدت، کالری خورده‌شده بیش از کالری مصرفی باشد. به علاوه، زمینه‌های ژنتیکی که در زمان خوردن کالری اضافی سبب استعداد به چاقی می‌شوند، شایع‌ترین ژنوتیپ موجود در جمعیت عمومی است. ژنوتیپ‌هایی که به افراد اجازه می‌دهند کالری اضافی را بدون این که افزایش وزنی را داشته باشند، بخورند، نسبتاً نادر هستند. لذا درک این موضوع ساده است که چرا رژیم غذایی و شیوه زندگی چنین نقش مهمی را در تعیین میزان بروز چاقی بازی می‌کنند. بزرگترین گزارش مرکز ملی آمار بهداشتی نشان می‌دهد که ۳۲/۷٪ آمریکایی‌ها اضافه وزن دارند، ۳۴٪ چاق هستند و ۶٪ چاقی مرضی دارند. این به معنی آن است که هم اکنون بیش از دو سوم جمعیت ایالات متحده یا اضافه وزن دارند و یا چاق می‌باشند. طی ۲۰ سال گذشته، میزان شیوع چاقی در بالغین تا ۵۰٪ و بیش از دو برابر در کودکان افزایش یافته است. این بخوبی انعکاسی از تغییرات اخیر در شیوه زندگی در این کشور می‌باشد، زیرا ژنتیک ظرف چند سال تغییری پیدا نمی‌کند. تغییرات محیطی و رفتاری که منجر به این «اپیدمی» چاقی می‌شوند، کاملاً پیچیده هستند، ولی شامل افزایش دسترسی به غذاهای پر-کالری، افزایش اندازه پُرس غذا و شیوه زندگی بی‌تحرك مردمان آمریکا می‌باشد.

چاقی، مقاومت به انسولین، سندروم متابولیک و دیابت نوع ۲

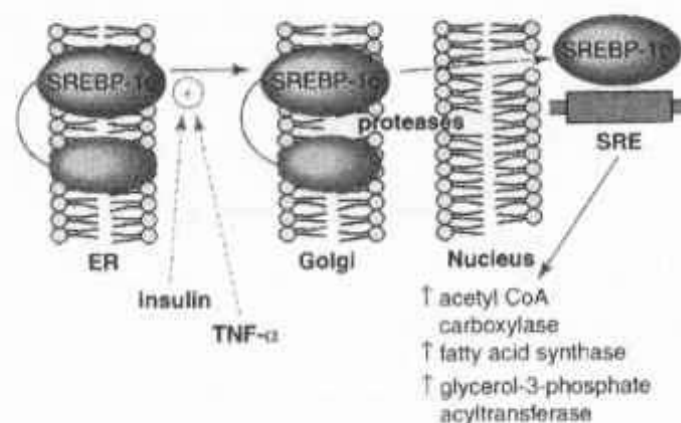
چاقی به شدت همراه با دیابت نوع ۲ است. نه تنها ۸۰٪ افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ اضافه وزن دارند، بلکه میزان بروز دیابت نوع ۲ همگام با میزان بروز چاقی طی ۲۰ سال گذشته یا بیشتر افزایش یافته است. هرچند، هر فرد چاقی دیابت نوع ۲ ندارد. در حقیقت، یک تغییر تدریجی، ولی قابل پیش‌بینی، از چاقی ساده بدون هیچ نوع تغییر متابولیکی قابل مشاهده به سمت مقاومت انسولینی همراه با تغییرات متابولیکی متعدد همراه آن و به دیابت نوع ۲ وجود دارد. چرا چنین است؟ چاقی به‌طور واضحی همراه با افزایش تعداد و یا اندازه سلول‌های بافت چربی است. هرچند، مهم است که بدانیم سلول‌های چربی تنها به‌عنوان محل ذخیره چربی نیستند و سلول‌های تولیدکننده آندوکراین نیز هستند. وقتی سلول‌های چربی مملو از چربی می‌شوند، شروع به تولید بیش از حد هورمون‌هایی نظیر لپتین، ریسستین^۱ و سیتوکین‌هایی نظیر فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF α) می‌کنند. گرچه هنوز مشخص نیست که آیا TNF α یا ادیپوکین دیگری بر روی متابولیسم عضله و کبد

1. Resistin

تأثیر می‌گذارند. $TNF\alpha$ یک اثر پاراکرینی قوی بر روی بافت چربی اعمال می‌کند. این سیتوکین سبب تحریک لیپاز حساس به هورمون و در نتیجه افزایش میزان اسیدهای چرب آزاد موجود در گردش خون می‌شود و لیپوپروتئین لیپاز را مهار می‌کند که سبب کاهش سرعت پاکسازی ذرات غنی از تری‌آسیل‌گلیسرول VLDL از گردش خون می‌شود.

افزایش جریان اسیدهای چرب آزاد خون به‌داخل کبد سبب افزایش دسترسی آسیل کوآ چرب برای سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول و استیل کوآ برای سنتز اسیدهای چرب می‌گردد. در همین زمان، $TNF\alpha$ فاکتور رونویسی SREBP-1c را فعال می‌کند که به نوبه خود سبب افزایش بیان آنزیم‌های کلیدی درگیر در بیوسنتز اسید چرب و تری‌آسیل‌گلیسرول می‌شود (شکل ۴-۲۷). نتیجه خالص افزایش تولید ذرات VLDL غنی از تری‌آسیل‌گلیسرول توسط کبد می‌باشد. این افزایش تولید همراه با کاهش پاکسازی ذرات VLDL که قبلاً به آن اشاره شد، سبب افزایش میزان تری‌گلیسرید (ذرات VLDL غنی از تری‌آسیل‌گلیسرول) در گردش خون می‌شود. $TNF\alpha$ همچنین بیان و فعالیت لسیتین:کلسترول آسیل ترانسفراز (LCAT)، بیان کاست اتصال به ATP (ABCA1 و ABCG1) و بیان آپو A-I و آپو A-IV را کاهش می‌دهد که معتقدند همگی آنها منجر به کاهش میزان HDL در چاقی می‌گردند. لذا چاقی اغلب همراه با دیس‌لیپیدمی است که با افزایش مقادیر تری‌گلیسرید و کاهش مقادیر HDL مشخص می‌گردد.

همچنین به نظر می‌رسد اسیدهای چرب آزاد موجود در گردش خون در حالت چاقی مسئول ایجاد مقاومت به انسولین در عضله و کبد می‌باشند. اسیدهای چرب $PKC-\theta$ را تحریک می‌کنند که کاتالیزکننده فسفریلاسیون سرین سویستراهای ۱ و ۲ گیرنده انسولین

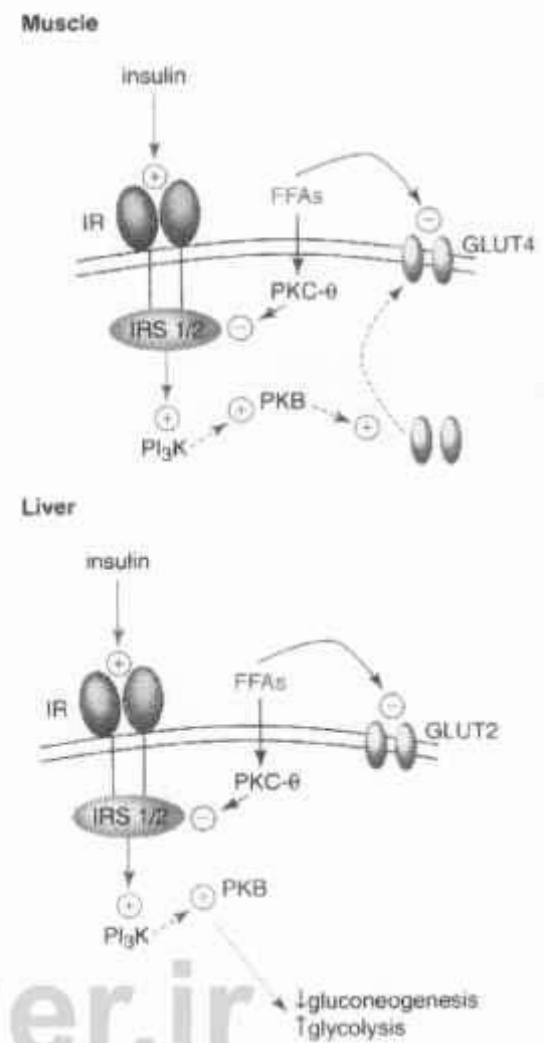


شکل ۴-۲۷ اثر $TNF\alpha$ بر روی بیان آنزیم‌های درگیر در سنتز اسیدهای چرب و تری‌آسیل‌گلیسرول در کبد. ادیوپکین‌هایی نظیر $TNF\alpha$ اثر انسولین بر روی سنتز اسیدهای چرب و تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها را در کبد تقلید می‌کنند؛ این اثر از طریق تحریک حرکت فاکتور رونویسی SREBP-1c (پروتئین اتصال‌ی عنصر پاسخ به استرول 1c) از شبکه آندوپلاسمی به گلژی صورت می‌پذیرد که در این محل بخش متصل به غشاء آن توسط پروتئازها شکسته می‌شود. این تجزیه امکان انتشار SREBP-1c به‌داخل هسته را فراهم می‌سازد که در آنجا به عنصر تنظیمی استرول (SRE) اتصال یافته و بیان استیل کوآ کربوکسیلاز، اسید چرب سنتاز و گلیسرول ۳- فسفات آسیل ترانسفراز را افزایش می‌دهد.

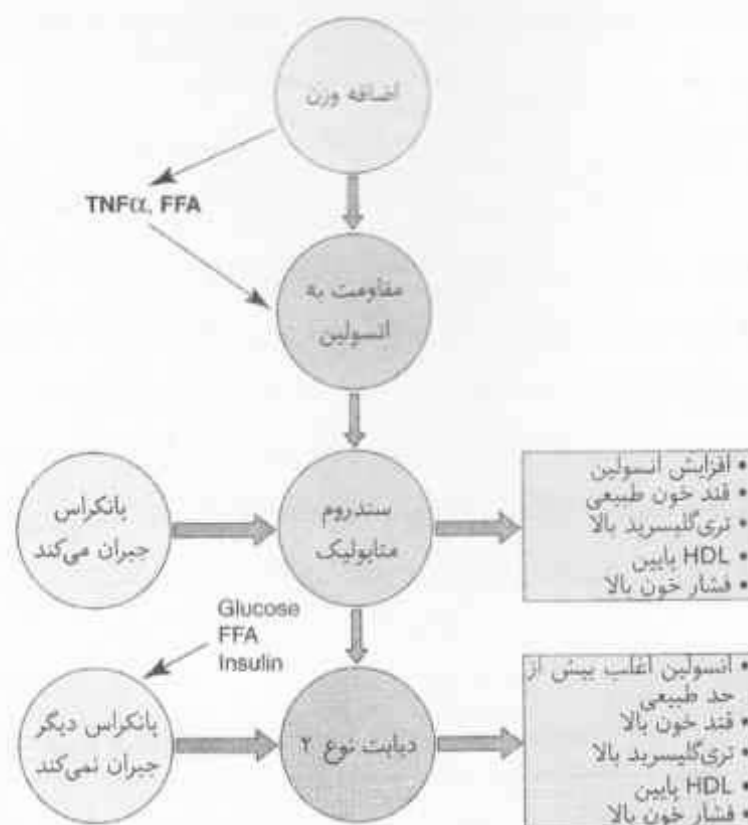
می باشد که به نوبه خود با تحریک انسولینی مسیر پیام رسانی PKB تداخل می کند (شکل ۲۷-۵). در عضله، این تداخل مانع تحریک جابه جایی انتقال دهنده GLUT4 به غشاء توسط انسولین می شود. در کبد، این تداخل مانع تحریک تنظیم-کاهش گلوکونئوز و توسط انسولین می شود. به علاوه، اسیدهای چرب مهارکننده های رقابتی برداشت گلوکز توسط انتقال دهنده GLUT4 در عضله و انتقال دهنده GLUT2 در کبد می باشد. این کاهش برداشت گلوکز توسط عضله و کبد و همچنین افزایش تولید گلوکز توسط کبد منجر به هیپرگلیسمی می شود.

در مراحل ابتدایی چاقی، پانکراس مقاومت به انسولین را با افزایش تولید انسولین جبران می کند، لذا هومئوستاز گلوکز در محدوده طبیعی یا نزدیک طبیعی حفظ می شود. هرچند، انسولین نمی تواند این افزایش تولید انسولین را برای همیشه حفظ کند. مقادیر افزایش یافته اسیدهای چرب آزاد و یا سیتوکین ها منجر به کاهش تدریجی توانایی پانکراس در تولید بیش از حد انسولین، طی فرایندی به نام جبران زدایی^۱ می شود. وقتی پانکراس دیگر نتوانست میزان کافی انسولین را برای جبران مقاومت به انسولین تولید کند، هیپرگلیسمی حادث می شود. از آنجایی که هیپرگلیسمی معیار تعریف کننده دیابت است، از اینجا است که بیمار تحت عنوان دیابت نوع ۲ طبقه بندی می شود. دیابت نوع ۲ از نوع دیابت نوع ۱ از نظر چندین جنبه اساسی اختلاف دارد. دیابت نوع ۱ به دلیل ناتوانی پانکراس در تولید انسولین حاصل می شود، در حالی که دیابت نوع ۲ حاصل یک مقاومت انسولینی مرتبط با چاقی است. در حقیقت اغلب مقادیر انسولین در دیابت نوع ۲ بالا است و یا نزدیک طبیعی می باشد؛ ولی این میزان دیگر برای غلبه بر مقاومت انسولینی کافی نیست.

یک توالی نسبتاً قابل پیش بینی از تغییرات متابولیکی همراه با چاقی وجود دارد (شکل ۲۷-۶). همان طور که قبلاً اشاره شد، یکی از ابتدایی ترین تغییرات، تولید بیش از حد و کاهش پاکسازی ذرات VLDL می باشد که منجر به دیس لیپیدمی می شود که با افزایش ذرات VLDL غنی از تری آسید گلیسرول و کاهش مقادیر HDL مشخص می گردد. مقاومت انسولینی نیز یک تغییر متابولیکی نسبتاً زودرس همراه با چاقی است، ولی به دلیل توانایی پانکراس در جبران با افزایش تولید انسولین، اغلب تا چند سال رخ نمی دهد. هرچند، مقادیر انسولینی که بیش از حد طبیعی است و برای حفظ هومئوستاز گلوکز لازم است، کاملاً خوش خیم نمی باشد. مسیرهای پیام رسانی انسولین منجر به افزایش تکثیر سلولی در بسیاری از سلول ها شده و به نظر می رسد چاقی با افزایش خطر چند نوع سرطان همراه است. این هیپرانسولینمی همچنین منجر به تحریک سیستم عصبی سمپاتیک شده که نتیجه آن احتباس سدیم و آب و انقباض عروقی است که خود منجر به افزایش فشار خون می شود. بالاخره، در صورتی که چاقی به مدت کافی ادامه یابد، توانایی پانکراس در تولید بیش از حد انسولین از دست رفته و دیابت نوع ۲ پدیدار می شود.



شکل ۲۷-۵ مکانیسم های درگیر در مقاومت به انسولین در عضله و کبد. اسیدهای چرب آزاد PKC-θ (پروتئین کیناز C-θ) را تحریک می کنند که با فسفریلاسیون سرین سبب غیرفعال سازی PI3K (سوپسترای ۱ و ۲ گیرنده انسولین) می شوند. این تغییر در مسیر پیام رسانی PI3K (فسفو-اینوزیتید ۳ کیناز-پروتئین کیناز B) تداخل می کند که در حالت طبیعی انتقال دهنده GLUT4 را به سطح سلول عضله انتقال داده و در کبد سبب کاهش گلوکونئوز و افزایش گلیکولیز می شود. اسیدهای چرب آزاد همچنین به طور رقابتی انتقال گلوکز توسط هر دو انتقال دهنده GLUT4 و GLUT2 را مهار می کند. علامت + اشاره به تنظیم مثبت و علامت - اشاره به تنظیم منفی دارد. خطوط پاسخ هایی به انسولین را نشان می دهند که به دلیل مقاومت به انسولین رخ نمی دهند.



شکل ۶-۲۷ طرحی از پاسخ متابولیک منتهی به چاقی با گذشت زمان.

www.Lehninger.ir

لذا مقاومت انسولینی همراه با چاقی سبب افزایش خطر ابتلاء به دیابت نوع ۲، بیماری قلبی، فشار خون بالا و چندین نوع سرطان می‌شود. از آنجایی که افزایش خطر برخی از این بیماری‌ها ممکن است مدت‌ها قبل از دیابتی شدن بیمار رخ دهد، حرکتی برای مشخص نمودن حالت موجود در بین شروع مقاومت به انسولین و ابتلاء به دیابت نوع ۲ تحت عنوان سندروم متابولیک شده است. سازمان بهداشت جهانی سندروم متابولیک را به صورت دو یا تعدادی از معیارهای زیر تعریف کرده است: چاقی شکمی، دیس‌لیپیدمی (تعریف براساس افزایش VLDL غنی از تری‌گلیسرید و کاهش HDL)، فشار خون بالا، مقاومت به انسولین، افزایش متوسط در قند خون ناشتا، یک حالت پیش‌انعقادی^۱، یا یک حالت پیش‌التهابی^۲ (معمولاً با افزایش پروتئین واکنشگر C مشخص می‌شود). هرچند، به دلیل اینکه تمامی این حالات به‌طور همزمان در یک فرد دیده نمی‌شوند، واژه سندروم نفروتنیک مورد قبول عموم نیست.

چاقی تأثیرات قابل‌توجهی بر سلامتی دارد

چاقی یک عامل خطر اصلی در بیماری قلبی کرونری، افزایش فشار خون، و دیابت قندی است. چاقی همچنین همراه با بیماری‌های التهابی، برخی اشکال سرطان، ناهنجاری‌های

1. Prothrombic state

2. Pro-inflammatory state

استخوانی و مفصلی و ناهنجاری‌های تنفسی است. این موضوع از نظر تغذیه‌ای مهم است، زیرا تمامی این تغییرات قابل برگشت هستند. در اغلب موارد، مهمترین هدف رژیم درمانی، کاهش وزن بدن به حد ایده‌آل می‌باشد. وقتی فردی وزن ایده‌آل را دارد، ترکیب غذایی اهمیت کمتری در حفظ مقادیر سرمی طبیعی لیپید و گلوکز پیدا می‌کند.

همان‌طور که اشاره شد، چاقی می‌تواند منجر به افزایش احتباس سدیم و آب شود. با متابولیسم ذخایر چربی، تولید آب می‌شود (که متراکم‌تر از چربی است) و احتمال دارد آب به میزان زیادی احتباس شود. در حقیقت، برخی افراد ممکن است به دنبال رژیم غذایی، افزایش کوتاه-مدت وزن را نشان دهند، در حالی که رژیم غذایی عملکرد کاملاً خوبی در تجزیه بافت چربی داشته است. این واقعیت متابولیسمی زندگی می‌تواند اثرات روحی بدی بر روی رژیم‌گیرانی داشته باشد که انتظار نتایج سریع برای زحمات خود دارند.

۶-۲۷ • کربوهیدرات‌ها

نقش متابولیسمی اصلی کربوهیدرات‌های غذایی در تولید انرژی است. کربوهیدراتی که بیش از میزان مورد نیاز برای تولید انرژی است، برای ذخیره‌سازی به گلیکوژن و تری‌آسیل‌گلیسرول تبدیل می‌شود. بدن می‌تواند با دامنه وسیعی از مقادیر غذایی کربوهیدرات‌ها سازگار شود (ارتباط بالینی ۷-۲۷ را ببینید). رژیم‌های غذایی غنی از کربوهیدرات سبب می‌شوند تا مقادیر حالت پایدار گلوکوکیناز و برخی آنزیم‌های درگیر در مسیر پنتوز فسفات و سنتز تری‌آسیل‌گلیسرول بیشتر شود. رژیم‌های غذایی با کربوهیدرات پایین سبب می‌شوند تا مقادیر حالت پایدار برخی آنزیم‌های درگیر در گلوکونئوژنز، اکسیداسیون اسیدهای چرب و متابولیسم اسیدهای آمینه بیشتر شود. ذخایر گلیکوژن نیز تحت تأثیر محتوای کربوهیدراتی رژیم غذایی قرار می‌گیرد (ارتباط بالینی ۴-۲۷).

دیابت قندی معمول‌ترین شکل عدم تحمل کربوهیدرات است که به دلیل تولید کمتر از حد طبیعی انسولین و یا مقاومت انسولینی به وجود می‌آید. این حالت منجر به عدم تحمل نسبت به گلوکز و قندهایی می‌شود که به راحتی به گلوکز تبدیل می‌گردند. درمان غذایی دیابت در ارتباط بالینی ۵-۲۷ مورد بحث قرار می‌گیرد. عدم کفایت لاکتاز (ص ۱۳۹۳) همچنین یک ناهنجاری معمول متابولیسم کربوهیدرات‌ها است که بیش از ۳۰ میلیون نفر در ایالات متحده به آن مبتلا هستند. این حالت در بین سیاه‌پوستان، آسیایی‌ها و اسپانیایی‌ها شایع‌تر است. در غیاب لاکتاز روده‌ای، لاکتوز غذایی به خوبی هضم یا جذب نمی‌شود. این دی‌ساکارید در داخل روده باقی مانده و سبب افزایش فشار اسموتیک و به دنبال آن کشاندن آب به داخل روده می‌شود، به علاوه این قند توسط باکتری‌های روده به اسید لاکتیک و CO_2 تبدیل می‌گردد. نتیجه نفخ، بادکردن و اسهال می‌باشد. با حذف شیر یا فراورده‌های شیر از رژیم غذایی می‌توان مانع این عوارض شد.

بارگیری کربوهیدراتی و تحمل ورزشی

میزان طبیعی می‌باشد. این موضوع سبب افزایش قابل توجه تحمل می‌شود. در یک مطالعه، میزان ذخیره گلیکوژن در افرادی که رژیم غذایی پر-چربی و پر-پروتئین داشتند، کمتر از ۱٫۶ گرم گلیکوژن در هر ۱۰۰ گرم عضله وجود داشت و این افراد می‌توانستند یک بار کاری استاندارد را فقط به مدت ۶۰ دقیقه انجام دهند. وقتی همین افراد به مدت ۳ روز یک غذای پر-کربوهیدرات مصرف کردند، ذخایر گلیکوژن آنها به ۴ گرم در هر ۱۰۰ گرم عضله رسید و توانستند همان بار کاری را تا ۴ ساعت انجام دهند. با وجود اینکه این تکنیک عملکرد واضحی دارد، اغلب ورزشکاران در هنگام فاز کم-کربوهیدرات رژیم، احساس کاهش سطح هوشیاری و تحریک‌پذیری می‌کنند و رژیم غذایی پر-چربی خلاف توصیه‌های سلامتی رایج می‌باشد. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که مصرف منظم رژیم غذایی با کربوهیدرات مرکب-بالا و کم-چربی در هنگام تمرین، ذخایر گلیکوژن را بدون تغییرات غذایی ناگهانی، افزایش می‌دهد. توصیه‌های جدید برای ورزشکاران استقامت، مصرف یک رژیم غذایی پر-کربوهیدرات (با تأکید بر کربوهیدرات‌های مرکب) در هنگام تمرین است. سپس خوردن کربوهیدرات افزایش بیشتری (تا ۷۰٪ کالری) پیدا کرده و طی ۲ تا ۳ روز قبل از یک رخداد ورزشی، فعالیت کاهش داده می‌شود. این عمل باعث می‌شود که ذخایر گلیکوژن عضله به همان میزان قابل مقایسه با رژیم بارگیری-کربوهیدراتی افزایش یابد که قبلاً شرح داده شد.

استفاده از بارگیری کربوهیدراتی^۱ به مشاهدات اوایل دهه ۱۹۶۰ برمی‌گردد که تحمل انجام فعالیت‌های شدید اساساً به واسطه ذخایر گلیکوژن عضلانی محدود می‌شد. البته، گلیکوژن تنها منبع انرژی عضله نیست. در هنگام فعالیت شدید، اسیدهای چرب آزاد در خون افزایش یافته و توسط عضله همراه با ذخایر گلیکوژن مورد استفاده قرار می‌گیرند. هرچند وقتی گلیکوژن به اتمام برسد، عضله دیگر نمی‌تواند بدون خسته شدن تنها متکی بر اسیدهای چرب باشد، زیرا احتمالاً طی فعالیت شدید، عضله به شکل رو به افزایش هیپوکسیک می‌شود. گرچه گلیکوژن در شرایط هوازی و بی‌هوازی یکسان مصرف می‌شود، اسیدهای چرب تنها در شرایط هوازی قابل مصرف هستند. در شرایط بی‌هوازی، سرعت تولید ATP از اسیدهای چرب آنقدر سریع نیست که بتواند به عنوان تنها منبع انرژی عمل کند. استفاده از بارگیری کربوهیدراتی برای افزایش ذخایر گلیکوژن برای ورزشکاران جاده و سایر ورزشکاران تحملی طراحی شد. رژیم بارگیری کربوهیدراتی ابتدایی شامل یک دوره ۳ تا ۴ روزه فعالیت سنگین با یک رژیم کم-کربوهیدرات و به دنبال آن ۱ تا ۲ روزه فعالیت سبک با رژیم غذایی پر-کربوهیدرات بود. دوره ابتدایی کم-کربوهیدرات و با تقاضای بالای انرژی منجر به تخلیه ذخایر گلیکوژنی عضله می‌شود. تغییر بعدی با یک رژیم پر-کربوهیدرات، منجر به تولید انسولین و هورمون رشد به میزان بیش از حد طبیعی می‌گردد که نتیجه آن رسیدن ذخایر گلیکوژن تقریباً به دو برابر

1. Carbohydrate loading

۲۷-۲ • چربی‌ها

تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها یا چربی‌ها مستقیماً توسط بافت‌های زیادی به عنوان منبع انرژی مصرف می‌شوند و فسفولیپیدها اجزاء مهم غشاءها هستند. چربی غذایی مازاد می‌تواند تنها به صورت تری‌آسیل‌گلیسرول در بافت چربی ذخیره شود. همانند کربوهیدرات‌ها، بدن با دامنه وسیعی از چربی‌های خورده شده تطابق پیدا می‌کند. هرچند، مشکلات زمانی به وجود می‌آیند که مقادیر بالا یا پایین چربی‌ها در رژیم غذایی وجود داشته باشند. در انتهای کم، کمبود اسید چرب ضروری^۱ (EFA) ممکن است مشکل ساز شود. اسیدهای چرب لینولئیک و لینولنیک توسط بدن قابل سنتز نیستند و بنابراین اجزاء ضروری رژیم

1. Essential-fatty acid

رژیم غذایی پر-کربوهیدرات در مقابل پر-چربی برای دیابتی‌ها

برای رسیدن به اهداف گلوکز، لیپید و فشار خون، با کاهش وزن و توصیه‌های غذایی براساس ارجحیت‌های فردی و کارهایی متمرکز شد که با آنها به بهترین شکل می‌توان به کنترل متابولیکی در فرد رسید. هرچند، این لزوماً به معنی آن نیست که هر نوع رژیم غذایی کاهنده وزن رضایت-بخش می‌باشد. در سال ۲۰۰۶، گروه مطالعه دیابت و تغذیه^۱ انجمن اروپایی مطالعه دیابت^۲ یک مجموعه بسیار اختصاصی شاهد-محور برای تمامی رژیم‌های غذایی مورد استفاده برای درمان و پیشگیری از دیابت ارائه داد. توصیه‌های درجه A آنها شامل رژیم‌های غذایی می‌باشند که می‌بایست (۱) دریافت انرژی را کاهش داده و مصرف انرژی را در بین افراد دارای اضافه وزن بالا ببرد تا بعد از کاهش وزن دوباره افزایش وزن پیدا نکنند، (۲) چربی‌های اشباع‌شده و اسیدهای چرب غیراشباع ترانس را به کمتر از ۱۰٪ کل انرژی (کمتر از ۸٪، در صورتی که میزان LDL-کلسترول بالا است) کاهش دهد، (۳) کلسترول غذایی را به کمتر از ۳۰۰ mg در روز (به خصوص در صورتی که LDL-کلسترول بالا است) کاهش دهد، (۴) غذاهای طبیعی غنی از کربوهیدرات را در رژیم خود قرار دهند که غنی از فیبرهای غذایی و شاخص گلیسمیک کمتر (سبزیجات، حبوبات، میوه‌جات و غلات کامل) با کل دریافت روزانه فیبر به میزان ۴۰ گرم هستند، و (۵) خوردن نمک را به کمتر از ۶ گرم در روز کاهش دهند. نظریه آنها این است تا زمانی که غذاهای انتخابی این معیارها را رعایت می‌کنند، خوردن دانه وسیعی از کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها و چربی‌ها مناسب می‌باشد.

سال‌ها انجمن دیابت آمریکا رژیم‌های غذایی با چربی پایین و دارای مقادیر زیاد کربوهیدرات‌های مرکب و فیبر را برای بیماران دیابتی پیشنهاد کرده است. به نظر می‌رسد که منطق این نوع توصیه ناچاری است. بیماران دیابتی در معرض هیپرلیپیدمی همراه با خطر بیماری قلبی قرار دارند و به نظر می‌رسد که رژیم غذایی کم-چربی احتمالاً برای کاهش خطر هیپرلیپیدمی و بیماری قلبی است. به علاوه، مطالعات بالینی متعددی نشان داده‌اند که محتوای بالای فیبر رژیم غذایی، کنترل گلوکز خون را بهبود می‌بخشد. ثابت شده است که این توصیه بحث‌برانگیز است و مشکلات مربوط به ارائه توصیه‌های غذایی برای گروه‌های جمعیتی، به جای افراد، را نشان می‌دهد. تنوع قابل توجهی در نحوه پاسخ‌دهی افراد دیابتی به این رژیم‌های غذایی وجود دارد. برخی بیماران دیابتی با رژیم‌های غذایی پر-کربوهیدرات-پر-فیبر نسبت به رژیم‌های غذایی با مقادیر بالای اسیدهای چرب غیراشباع با یک پیوند دوگانه، کنترل ضعیف‌تری را نشان می‌دهند (که با مقادیر گلوکز خونی بالاتر، مقادیر بالاتر VLDL و یا LDL، و کاهش HDL نشان داده می‌شود). هرچند رژیم‌های غذایی حاوی مقادیر زیاد اسیدهای چرب غیراشباع با یک پیوند دوگانه، تراکم کالری بیشتری دارند و ممکن است برای افراد چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ نامناسب باشند. لذا ممکن است برای تمامی دیابتی‌ها یک رژیم غذایی واحد^۱ مناسب نباشد. همچنین ممکن است به دلیل تنوع فردی مشخص شود که استفاده از حتی مفهوم شاخص گلیسمیک (جدول ۲-۲۷ را ببینید) برای جمعیت دیابتی‌ها به عنوان یک مجموعه مشکل باشد. در سال ۲۰۰۴، انجمن دیابت آمریکا مفهوم یک رژیم غذایی دیابتی واحد را منتفی اعلام کرد. در عوض توصیه‌های آنها

1. Single diet
2. Diabetes and Nutrition study Group
3. European Association for the study of Diabetes

غذایی هستند. این اسیدهای چرب برای حفظ عملکرد و یکپارچگی ساختمان غشایی، برای متابولیسم چربی و انتقال، و برای سنتز پروستاگلاندین‌ها و ترکیبات مرتبط لازم هستند. مشخص‌ترین علامت کمبود اسیدهای چرب ضروری، درماتیت فلسی^۱ می‌باشد. کمبود EFA در ایالات متحده بسیار نادر است و اساساً در اطفال با وزن زمان تولد پایین تحت تغذیه با شیر خشک فاقد EFA و در بیماران بستری در بیمارستان با تغذیه غیرخوراکی طولانی-مدت دیده می‌شود. در انتهای دیگر، زیادی چربی رژیم غذایی سبب افزایش لیپیدهای سرم و بنابراین افزایش خطر بیماری قلبی وجود دارد. مطالعات اخیر مطرح می‌کنند

1. Scaly dermatitis

که دریافت چربی زیاد همراه با افزایش خطر سرطان‌های کولون، پستان و پروستات می‌باشد، ولی مشخص نیست که این خطر سرطان مرتبط با دریافت خود چربی است و یا با دریافت زیاد کالری و چاقی حاصل از یک رژیم غذایی پر-چربی در ارتباط است. مطالعات حیوانی مطرح می‌کنند که اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه و سری ۶-ω ممکن است بسیار تومورزاتر از سایر اسیدهای چرب غیراشباع دیگر باشد. دلیل این موضوع ناشناخته است، ولی مطرح شده است که پروستاگلاندین‌هایی که از اسیدهای چرب ۶-ω مشتق می‌شوند، ممکن است پیشرفت تومور را تحریک کنند.

۸-۲۷ • فیبر

فیبر غذایی متشکل از ترکیبات غذایی است که توسط آنزیم‌های گوارشی انسان قابل تجزیه نیستند. با این وجود درست نیست که فیبرها را غیرقابل هضم در نظر بگیریم، زیرا در حقیقت برخی فیبرها حداقل به‌طور نسبی توسط باکترهای روده تجزیه می‌شوند. شناخت کنونی ما از نقش‌های متابولیکی فیبرها براساس سه مشاهده مهم می‌باشد: (۱) چندین نوع مختلف فیبر غذایی وجود دارد، (۲) هر کدام از آنها خصوصیات فیزیکی و شیمیایی متفاوتی دارند، و (۳) هر کدام از آنها اثرات متفاوتی را بر متابولیسم انسانی دارند که تا حدودی می‌توان از خصوصیات بی‌همتای آنها دریافت. انواع اصلی فیبرها و خصوصیات آنها در جدول ۳-۲۷ خلاصه شده‌اند. سلولز و اکثر

جدول ۳-۲۷ • انواع اصلی فیبرها و خصوصیات مربوطه

نوع فیبر	منبع اصلی در غذا	خصوصیات شیمیایی	اثرات فیزیولوژیک
سلولز	غلات تصفیه‌نشده سیوس	غیرقابل هضم نامحلول در آب	حجم مدفوع را افزایش می‌دهد زمان عبور روده‌ای را کاهش می‌دهد
همی سلولز	گندم کامل غلات تصفیه‌نشده	آب را جذب می‌کند تا حدودی قابل هضم	فشار داخل کولون را کاهش می‌دهد حجم مدفوع را افزایش می‌دهد
لیگنین	برخی میوژات و سبزیجات گندم کامل قسمت‌های چوبی سبزیجات	معمولاً نامحلول در آب آب را جذب می‌کند غیرقابل هضم	زمان عبور روده‌ای را کاهش می‌دهد فشار داخل کولون را کاهش می‌دهد افزایش حجم مدفوع
پکتین	میوژات	محلول در آب مواد آلی را جذب می‌کند	به کلسترول اتصال می‌یابد به مواد سرطانزا اتصال می‌یابد
صمغ‌ها	لویبایهای خشک جو دو سر لعابدار	قابل هضم محلول در آب لعابدار	سرعت تخلیه معده را کاهش می‌دهد سرعت برداشت قند را کاهش می‌دهد کلسترول سرم را کاهش می‌دهد
		کاهش سرعت تخلیه معده کاهش سرعت برداشت قند کاهش کلسترول سرمی	

همی سلولزها^۱ حجم مدفوع را افزایش می دهند، زمان عبور را کم می کنند و همراه با اثرات فیبر بر روی نظم و ترتیب هستند. این فیبرها فشار داخل کولون را کاهش می دهند و به نظر می رسد در ارتباط با بیماری های دایورتیکولی^۲ یک نقش مفید ایفاء می کنند. با رقیق سازی مواد سرطانزای بالقوه و افزایش سرعت عبور آنها از روده، ممکن است نقشی را در کاهش خطر سرطان کولون داشته باشند. لیگنین ها خصوصیات افزایش دهنده حجم را دارند و مواد آلی نظیر کلسترول را جذب نموده و سبب کاهش میزان کلسترول خون می شوند. فیبرهای لعابدار^۳، نظیر پکتین و صمغ ها^۴ تمایل به ایجاد ژل های چسبنده در معده و روده دارند که سرعت تخلیه معده را کاهش داده و بنابراین سرعت جذب بسیاری از مواد غذایی را آهسته می کنند. مهمترین نقش بالینی اینها در کاهش سرعت هضم و جذب کربوهیدرات ها است. لذا در صورتی که این فیبرها همراه با غذاهای حاوی کربوهیدرات مصرف شوند، هم افزایش قند خون و هم افزایش مقدار انسولین به میزان قابل توجهی کاهش می یابد. فیبرهای محلول در آب (پکتین ها، صمغ ها و برخی همی سلولزها، و پلی ساکاریدهای ذخیره ای) همچنین در اکثر افراد به کاهش میزان کلسترول سرمی کمک می کنند. مشخص نیست که موضوع به دلیل اثر این فیبرها بر میزان انسولین (انسولین سنتز و انتقال کلسترول را افزایش می دهد) و یا اثرات متابولیکی دیگر (احتمالاً حاصل محصولات انتهایی هضم باکتریایی نسبی) است. سبزیجات، گندم و اکثر فیبرهای دانه ای^۵، بهترین منابع سلولز، همی سلولز و لیگنین نامحلول در آب هستند. میوه جات، جو دوسر^۶ و حبوبات^۷ بهترین منابع فیبرهای محلول در آب هستند. به طور آشکار، یک رژیم غذایی متعادل می بایست شامل منابع غذایی هر دو فیبر محلول و نامحلول در آب باشد.

۹-۲۷ • ترکیب درشت مغذی های غذایی

از آنجایی که موارد نسبتاً کم کمبود درشت مغذی ها در رژیم غذایی آمریکایی وجود دارد، در سال های اخیر بیشتر توجهات معطوب به ترکیب غذایی مطلوب برای سلامتی بوده است.

ترکیب رژیم غذایی بر کلسترول سرمی تأثیر دارد

در خصوص بیماری قلبی، بحث های رایج حول دو موضوع کلیدی متمرکز می باشند: (۱) آیا می توان مقادیر سرمی کلسترول و تری آسید گلیسرول را با رژیم غذایی کنترل کرد؟ (۲) آیا کاهش مقادیر سرمی کلسترول و تری آسید گلیسرول می تواند سبب حفاظت در برابر بیماری قلبی شود؟ بحث هایی که حول کنترل رژیم غذایی میزان کلسترول وجود دارد دامی است که فرد به جای نگاه به کل رژیم غذایی، به دلیل تمرکز بر روی هر کدام از اجزاء، در داخل آن می افتد. برای مثال، حداقل چهار جزء بر روی میزان کلسترول سرم تأثیر می گذارند: خود

1. Hemicelluloses
6. Oats

2. Diverticular diseases
7. Legumes

3. Mucilaginous

4. Gums

5. Grain fibers

کلسترول، اسیدهای چرب اشباع با چند پیوند دوگانه^۱ (PUFA)، اسیدهای چرب اشباع^۲ (SFA)، و فیبرها. به نظر می‌رسد که وقتی فرد کلسترول بیشتری می‌خورد، کلسترول سرمی وی بیشتر خواهد بود. هرچند، ستر کلسترول شدیداً تحت کنترل قرار دارد و کاهش مصرف غذایی کلسترول تأثیر نسبتاً کمی بر روی میزان کلسترول سرم دارد (ص ۹۷۵). با افزایش نسبت PUFA/SFA در رژیم غذایی می‌توان کاهش بیشتری در مقادیر سرمی کلسترول و تری‌گلیسرید به وجود آورد. بالاخره، به نظر می‌رسد برخی فیبرهای گیاهی، به‌خصوص انواع محلول در آب، سبب کاهش قابل توجه در مقادیر کلسترول می‌شوند.

در حالی که تأثیر لیپیدهای مختلف در رژیم غذایی می‌تواند برجسته باشد، بیوشیمی عمل آنها هنوز نامشخص است. چربی‌های اشباع سبب مهار برداشت LDL به واسطه گیرنده می‌شوند، ولی مکانیسم آن پیچیده است. اسید پالمیتیک (اشباع، ۱۶ کربنه) سبب افزایش میزان کلسترول سرم می‌شود، در حالی که اسید استئاریک (اشباع، ۱۸ کربنه) اثری ندارد. اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه مقادیر LDL و HDL را کاهش می‌دهند، در حالی که به نظر می‌رسد اسید اولئیک (غیراشباع با یک پیوند دوگانه، ۱۸ کربنه) LDL را کاهش می‌دهد، ولی بر HDL تأثیری ندارد. اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه ۳- و ۶- و اثرات قدری متفاوت بر پروفایل‌های لیپیدی دارند (ارتباط بالینی ۶-۲۷).

هرچند، این پیچیدگی‌ها اثر قابل توجهی بر توصیه‌های غذایی ندارند. اکثر غذاهای غنی از چربی‌های اشباع حاوی هم اسید پالمیتیک و هم اسید استئاریک بوده و آتروژنیک هستند. از آنجایی که اسید اولئیک میزان LDL را کاهش می‌دهد، روغن زیتون، و احتمالاً روغن بادام زمینی، ممکن است به اندازه روغن‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه مفید باشد. اختلاف کمی در خصوص این داده‌ها وجود دارد. سؤال اینجاست: با این اطلاعات چه کار می‌توان انجام داد؟ بیشتر اختلاف‌ها به دلیل نگاه به عامل غذایی به صورت مجزا می‌باشد. برای مثال، آیا ارزشمند است که بیماری یک رژیم غذایی شدیداً محدود کلسترول ۳۰۰ میلی‌گرمی (یک تخم مرغ حدود ۲۱۳ mg کلسترول دارد) داشته باشد تا کلسترول سرمی او تنها ۵٪ تا ۱۰٪ کاهش یابد. به علاوه، تغییر نسبت PUFA/SFA از ۰/۳ (میزان رایج) به ۱/۰ نیاز به تغییر اساسی در رژیم غذایی با حذف غذاهای حاوی چربی اشباع (عمدتاً گوشت و چربی) یا افزودن مقدار زیادی چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه نسبتاً بدمزه به رژیم غذایی دارد. در مورد بسیاری از آمریکایی‌ها، این واقعی نخواهد بود. فیبر مثال خوب دیگری است. در اکثر موارد با افزودن میزان منطقی از فیبرها به رژیم غذایی می‌توان انتظار کاهش ۵٪ در کلسترول سرمی را داشت. برای کاهش کلسترول سرمی به میزان ۱۵٪ نیاز به خوردن روزانه ۱۰ عدد سیب می‌باشد که افراد بسیار کمی این کار را می‌کنند. حال می‌توان نتیجه گرفت هر نوع روش غذایی کنترل میزان کلسترول سرم بی‌فایده است. این موضوع زمانی صادق است که هر کدام از عناصر را به‌طور مجزا بررسی کنیم.

1. Polyunsaturated fatty acids

2. Saturated fatty acids

اسیدهای چرب با چند پیوند دوگانه برای بیماری قلبی

از آنجایی که کاهش میزان کلسترول سرمی می‌تواند منجر به کاهش خطر بیماری قلبی شود، علاقه زیادی به اثرات رژیم غذایی بر روی میزان کلسترول سرم و فاکتورهای خطر دیگر برای بیماری قلبی وجود دارد. یکی از عوامل غذایی مهمی که میزان کلسترول سرم را تنظیم می‌کند، نسبت چربی غیراشباع با چند پیوند دوگانه (PUFAs) به چربی‌های اشباع (SFA) در رژیم غذایی است. به علاوه، تحقیقات جدید نشان می‌دهند که انواع مختلف اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه، اثرات متفاوتی بر متابولیسم لیپید و سایر عوامل خطر بیماری قلبی دارند. اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه ضروری را می‌توان به انواع ω -۳ و ω -۶ تقسیم نمود. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه ω -۶ (منبع غذایی اصلی آن اسید لینولئیک از روغن‌های سبزیجات و گیاهان می‌باشد) اساساً میزان کلسترول را کاهش می‌دهد، ولی تنها اثر خفیفی بر میزان تری‌گلیسرید سرم دارد. اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه ω -۳ (منبع غذایی اصلی آن اسید ایکوزاپنتائونیک [EPA] و اسید دوکوزاهگزانوئیک [DHA] از ماهی اقیانوس و روغن ماهی) تنها سبب کاهش خفیف در کلسترول سرمی، ولی کاهش قابل توجه در میزان تری‌گلیسرید سرم می‌شود. مکانیسم این اثرات بر روی مقادیر لیپید سرم نامشخص است.

به علاوه، اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه ω -۳ اثرات

دیگری دارند که ممکن است خطر بیماری قلبی را کاهش دهند؛ اینها تجمع پلاکتی، التهاب و آریتمی را کاهش می‌دهند و سبب شلی آندوتلیال می‌گردند. در مورد تجمع پلاکتی مکانیسم مشخص است، اسید آراشیدونیک (خانواده ω -۶) پیش‌سازی برای ترومبوکسان TXA_2 (به عنوان یک عامل محرک قوی در تجمع پلاکتی و پروستاگلاندین PGI_2) به عنوان یک عامل ضد تجمع پلاکتی ضعیف است (ص ۱۰۰۰). اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه ω -۳ به ترومبوکسان TXA_3 که یک عامل محرک ضعیف در تجمع پلاکتی و پروستاگلاندین PGI_3 به عنوان یک عامل ضد تجمع پلاکتی قوی است، تبدیل می‌شوند. لذا با جایگزینی PUFAs ω -۳ به جای PUFAs ω -۶ به عنوان پیش‌سازهای تولید ترومبوکسان‌ها و پروستاگلاندین‌ها، تعادل بین تحریک تجمع پلاکتی و مهار تجمع پلاکتی به سمت شرایط ضد تجمع پلاکتی تغییر می‌یابد. همچنین نشان داده شده است که PUFAs ω -۳ آریتمی قلبی را کاهش داده و تثبیت پلاک را افزایش می‌دهد. مطالعات بالینی متعددی نشان داده‌اند که رژیم‌های غذایی غنی از PUFAs ω -۳ به میزان قابل توجهی خطر مرگ قلبی ناگهانی را در بیمارانی کاهش می‌دهند که قبلاً دچار آنفارکتوس میوکارد شده‌اند. به دلیل این مطالعات، هر دو انجمن قلب آمریکا و اروپا توصیه‌های مربوط به استفاده از PUFAs ω -۳ را جزء رهنمودهای درمانی و پیگیری آنفارکتوس میوکارد خود قرار داده‌اند.

برای مثال، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که میزان کلسترول گیاه‌خواران که کلسترول کمی را دریافت می‌کنند و نسبت PUFA/SFA و فیبر دریافتی آنها بالا است، به طور متوسط ۲۵٪ تا ۳۰٪ کمتر از مشابه‌هایی است که غیرگیاه‌خوار هستند. طی مطالعات طولانی-مدت نشان داده شده است که تغییرات غذایی قابل قبول برای متوسط آمریکایی‌ها سبب یک کاهش ۱۰٪ تا ۱۵٪ در میزان کلسترول سرمی می‌شود و یک مطالعه جدید تحت عنوان OmniHeart نشان داده است تا زمانی که مقادیر چربی اشباع، کلسترول، فیبر، سدیم، کلسیم، منیزیم، و پتاسیم مناسب باشد، دامنه وسیعی از ترکیب درشت‌مغذی‌ها با رژیم قلبی-سالم سازگار خواهد بود.

کربوهیدرات‌ها، شاخص گلیسمیک و بار گلیسمیک

بیشترین بحث تغذیه‌ای در عرصه خوردن کربوهیدرات‌ها حول اثر کربوهیدرات بر مقادیر

جدول ۴-۲۷. شاخص گلیسمیک^a غذاهای انتخابی

محصولات غلات	
نان (سفید)	۶۹ ±
نان (گندم کامل)	۷۲ ± ۶
برنج (سفید)	۷۲ ± ۹
کیک اسفنجی	۴۶ ± ۶
غلات صبحانه	
تمام سیوس	۵۱ ± ۵
کورن‌فلکس	۸۰ ± ۶
آرد جو دوسر	۴۹ ± ۶
گندم ریزشده	۶۷ ± ۱۰
سبزیجات	
ذرت شیرین	۵۹ ± ۱۱
نخود منجمد	۵۱ ± ۶
محصولات لبنی	
بستنی	۳۶ ± ۸
شیر (کامل)	۳۴ ± ۶
ماست	۳۶ ± ۴
سبزیجات ریشه‌ای	
چغندر	۶۴ ± ۱۶
هویج	۹۲ ± ۲۰
سیب‌زمینی (سفید)	۷۰ ± ۶
سیب‌زمینی (شیرین)	۴۸ ± ۶
حبوبات خشک شده	
لوبیا (قرمز)	۲۹ ± ۸
لوبیا (سویا)	۱۵ ± ۵
نخود (چشم سیاه)	۳۳ ± ۴
میوجات	
سیب (طلایی خوشمزه)	۳۹ ± ۳
موز	۶۲ ± ۹
نارنگی	۴۰ ± ۳
قندها	
فروکتوز	۲۰ ± ۵
گلوکز	۱۰۰
عسل	۸۷ ± ۸
ساکارز	۵۹ ± ۱۰

^a شاخص گلیسمیک به صورت ناحیه‌ای در منحنی پاسخ گلوکز خون برای هر ماده غذایی تعریف می‌شود و به صورت درصد ناحیه بعد از خوردن میزان یکسانی از کربوهیدرات به شکل گلوکز بیان می‌گردد (متوسط: ۵ تا ۱۰ نفر).

گلوکز و تری‌آسیل‌گلیسرول خون متمرکز می‌باشد. مثال قدیمی که قندهای ساده مقادیر قند خون و تری‌آسیل‌گلیسرول‌ها را بیشتر از کربوهیدرات‌های مرکب بالا می‌برند، زیادی ساده‌انگاری است. اثر کربوهیدرات‌های یک غذای خاص توسط سرعت هضم و جذب کربوهیدرات و سایر اجزاء غذایی تعیین می‌شود. به خصوص فیبر محلول، پروتئین و چربی اثر کربوهیدرات‌ها بر روی میزان گلوکز خون را کاهش می‌دهند. به همین دلیل مفهوم شاخص گلیسمیک^۱ برای تشریح بهتر اثرات کربوهیدرات‌ها بر روی گلوکز خون مطرح شده است. شاخص گلیسمیک به طریق عملی تعیین شده و به صورت اثر ۵۰ گرم کربوهیدرات در یک غذای خاص بر روی میزان گلوکز خون در مقایسه با ۵۰ گرم گلوکز تعریف می‌شود. به طور کلی، شاخص گلیسمیک کلوچه‌ها، غلات آسیاب شده، برنج و سبزیجات نشاسته‌ای بالا است، در حالی که سبزیجات غیرنشاسته‌ای، میوجات، حبوبات و میوجات گردویی شاخص پائینی دارند (جدول ۴-۲۷). هرچند، به دلیل اینکه محتوای کربوهیدراتی غذاها تنوع زیادی دارد، حتی شاخص گلیسمیک می‌تواند گمراه‌کننده باشد. برای مثال، شاخص گلیسمیک هویج بیش از بستنی است (جدول ۴-۲۷). لذا اخیراً واژه بار گلیسمیک^۲ مطرح شده است. بار گلیسمیک عبارتست از شاخص گلیسمیکی که میزان کربوهیدرات موجود در یک اندازه سرو غذای استاندارد آن غذا را تعیین می‌کند. همان‌طور که می‌توان انتظار داشت، هویج یک بار گلیسمیک به مراتب کمتر از بستنی دارد.

نیازهای غذایی به پروتئین با مخلوط سبزیجات و پروتئین‌های گیاهی برطرف می‌شود

داده‌های اپیدمیولوژیک و مطالعات حیوانی نشان می‌دهند که خوردن پروتئین حیوانی همراه با افزایش میزان بروز بیماری قلبی و اشکال مختلف سرطان است. می‌توان تصور نمود که احتمالاً این خود پروتئین حیوانی نیست که چنین نقشی را دارد، بلکه چربی و کلسترول همراه آن می‌باشد. چه نوع پروتئینی را می‌بایست خورد؟ با وجود اینکه رژیم غذایی موجود ممکن است مطلوب نباشد، احتمال دارد بسیاری از آمریکایی‌ها رژیم گیاهی کامل را نپذیرند. احتمالاً حدوسط بهترین حالت است. به طور آشکار، هیچ خطر شناخته شده‌ای همراه با رژیم غذایی مخلوطی نیست که در مقایسه با رژیم استاندارد آمریکایی رایج، پروتئین حیوانی کمتری دارد.

فیبر با هر منبعی خواستنی است

به دلیل دانش اخیر در خصوص اثرات فیبر بر روی متابولیسم انسان، بیشتر پیشنهادات برای یک رژیم غذایی عاقلانه، افزایش فیبر غذایی است. محتوای فیبر غذایی رایج رژیم غذایی آمریکایی حدود ۱۵-۱۴ mg/dL است. اکثر متخصصان باور دارند که افزایش حداقل تا

1. Glycemic index

2. Glycemic load

۲۵-۳۰g، ایمن و مفید خواهد بود. از آنجایی که انواع مختلف فیبرها، نقش‌های فیزیولوژیکی متفاوتی دارند، افزایش در مصرف فیبر می‌بایست از منابع مختلف وسیعی، شامل میوه‌جات تازه، سبزیجات، و حبوبات به همراه فیبرهای معروف‌تر غلات (که اساساً شامل سلولز و همی سلولز هستند)، باشد.

توصیه‌های غذایی

گروه‌های خصوصی و دولتی متعددی توصیه‌های اختصاصی را در خصوص ترکیب غذایی ایده‌آل برای عموم آمریکایی‌ها داشته‌اند. در رأس این حرکت، کمیته انتخابی مجلس سنا در خصوص تغذیه انسانی^۱ قرار داشت که اولین اهداف غذایی برای ایالات متحده خود را در سال ۱۹۷۷ منتشر کرد. این کمیته توصیه نمود که مردم آمریکا میزان خوردن کالری کل، چربی کل، کلسترول، قندهای ساده و نمک را تا حد اهداف «ایده‌آلی» کاهش دهند که با سلامت خوب سازگارتر است (شکل ۷-۲۷). در سال‌های اخیر دپارتمان کشاورزی ایالات متحده^۲ (USDA)، انجمن قلب آمریکا^۳، انجمن دیابت آمریکا^۴، انجمن پژوهش ملی^۵ و جراحان عمومی^۶، توصیه‌های مشابهی را منتشر کرده‌اند، و USDA از این توصیه‌ها برای طراحی توصیه‌های اصلاح‌شده در جهت تهیه هرم راهنمای غذایی^۷ استفاده کرده است (شکل ۸-۲۷). اساس علمی این توصیه‌ها برای یک رژیم غذایی عاقلانه^۸ تا چه حدی معتبر است؟ آیا مدرکی دال بر بهبود سلامت عمومی توسط آن وجود دارد؟ تنوع افراد به چه میزانی بر این توصیه‌ها تأثیر می‌گذارند؟ اینها سؤالاتی هستند که مورد بحث قرار دارند. پایگاه اطلاعاتی جدید در خصوص ترکیب رژیم غذایی و کاهش وزن، پیچیدگی این ملاحظات را تشریح می‌کند. بحث با کتاب‌های تحول رژیم غذایی^۹ و تحول جدید در رژیم غذایی^{۱۰} دکتر آتکینز^{۱۱} شدت گرفت که ادعا داشت با رژیم غذایی کم-کربوهیدرات، کاهش وزن مؤثرتر است، و اینکه چربی، حتی چربی اشباع، اثر بدی بر روی مقادیر سرمی کلسترول ندارد. در حقیقت، به نظر می‌رسید مطالعات کوتاه-مدت تأیید می‌کنند که با رژیم غذایی کم-کربوهیدرات، کاهش وزن سریع‌تر بوده و کنترل قند خون و بهبود پارامترهای لیپیدی بهتر انجام می‌شود. هم اکنون تعدادی کارایی آزمایشی بالینی خوب-کنترل‌شده وجود دارند که رژیم‌های غذایی کم-چربی (به‌طور شاخص با کربوهیدرات بالا، پروتئین متوسط و کم-چربی)، کم-کربوهیدرات (به‌طور شاخص کم-کربوهیدرات، پروتئین متوسط و چربی بالا)، پروتئین بالا (به‌طور شاخص کربوهیدرات متوسط، پروتئین بالا و چربی متوسط) و مدیترانه‌ای (به‌طور شاخص کربوهیدرات متوسط، پروتئین متوسط و چربی متوسط که کربوهیدرات آن اساساً مربوط به سبزیجات، پروتئین اساساً مربوط به مرغ و ماهی، و چربی

1. Senate Select Committee on Human Nutrition

4. American Diabetes Association

7. Food Guide Pyramid

10. New Diet Revolution

2. U. S. Department of Agriculture

5. National Research Council

8. Prudent diet

11. Dr Atkins

3. American Heart Association

6. Surgeon General

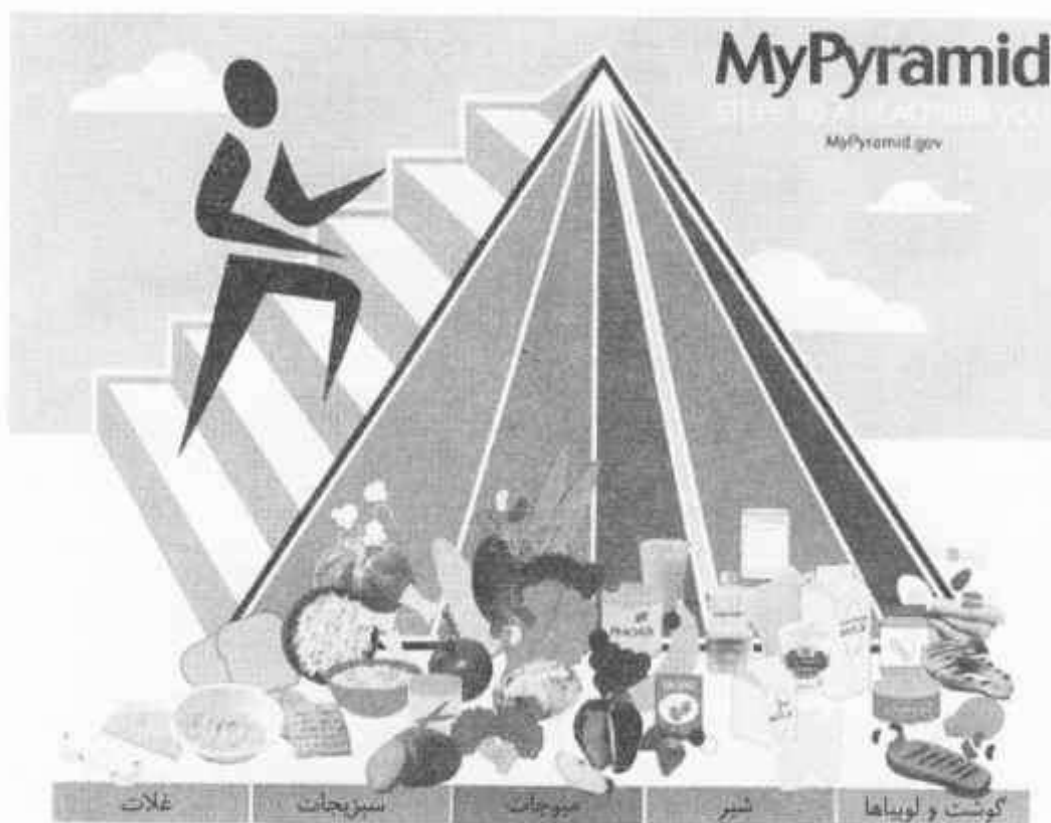
9. Diet Revolution



شکل ۷-۲۷ اهداف غذایی. مقایسه گرافیکی ترکیب حال حاضر رژیم غذای U.S. و اهداف غذایی برای مردم U.S. طبق پیشنهاد کمیته انتخابی مجلس سنا در خصوص تغذیه انسانی.

اساساً مربوط به روغن زیتون) را مقایسه کرده‌اند. نتیجه‌گیری‌های حاصل از آنالیزهای سیستماتیک این مطالعات نشان می‌دهند که بعد از ۶ ماه کاهش وزن با رژیم‌های غذایی کم-چربی و پروتئین بالا بیشتر است، ولی تفاوت کمی در کاهش وزن خالص هر کدام از این رژیم‌های غذایی بعد از یک سال یا بیشتر وجود دارد. با رژیم‌های غذایی کم-کربوهیدرات، بهبود مقادیر تری‌گلیسرید (VLDL غنی از تری‌آسیل‌گلیسرول) و HDL قدری بیشتر بود، در حالی که بهبود مقادیر کلسترول تام و کلسترول LDL با رژیم‌های غذایی کم-چربی قدری بیشتر بوده، و کنترل گلوکز خون با رژیم غذایی مدیترانه‌ای قدری بهتر انجام شد. با این وجود، تمامی تفاوت‌های موجود در بین رژیم‌های غذایی بسیار کوچک بودند و تنوع فردی زیادی در پاسخ به رژیم‌های غذایی وجود داشت.

در ارزیابی نتایج این کارآزمایی‌ها، مهم است که قبول کنیم بهترین مطالعات تحت شرایط کنترل شده و با استفاده از رژیم‌های غذایی طراحی شده توسط متخصصین رژیم غذایی آموزش دیده انجام شدند. لذا رژیم‌های غذایی با کربوهیدرات بالا عموماً درصد بالایی از کربوهیدرات‌های با بار گلیسمیک پایین داشتند و حتی رژیم‌های غذایی با چربی



شکل ۸-۲۷ هرم غذایی USDA. نمایش گرافیکی توصیه‌های USDA برای یک رژیم غذایی متعادل. www.mypyramid.gov

بالا حاوی مقادیر پایین چربی‌های اشباع و کلسترول بودند. این موضوع مهم است، زیرا به نظر می‌رسد نوع کربوهیدرات‌ها و چربی‌های موجود در رژیم غذایی درست به اندازه میزان آنها مهم است. به نظر می‌رسد رژیم‌های غذایی با کربوهیدرات بالا که بار گلیسمیک پایینی دارند، درست به اندازه رژیم‌های غذایی کم-کربوهیدرات در کاهش وزن و کنترل گلوکز خون مؤثر هستند. به طور مشابه، رژیم‌های غذایی حاوی چربی‌های غیراشباع با یک پیوند دوگانه و یا غیراشباع با چند پیوند دوگانه ۳-۵ که برای سلامت قلب مناسب هستند، به یک اندازه در کاهش وزن و کاهش مقادیر تری‌گلیسرید مؤثر هستند و در کاهش میزان کلسترول تام و کلسترول LDL بهتر از رژیم‌های غذایی حاوی چربی اشباع هستند. بالاخره، مهم است که بخاطر داشته باشیم توصیه‌های غذایی برای جمعیت‌ها و نه افراد است. رژیم غذایی که بهترین عملکرد را در کنترل وزن، کنترل گلوکز خون و الگوهای لیپوپروتئینی سالم دارد، توسط ساختار ژنتیکی فرد تعیین می‌گردد (ارتباطات بالینی ۷-۲۷ و ۵-۲۷).

۱۰-۲۷ • نوتریژنتیک و ترکیب غذایی

در گذشته توصیه‌های غذایی برای جمعیت به عنوان یک مجموعه انجام می‌شد و توجهی به تأثیر زمینه ژنتیکی یا این که آیا این توصیه‌ها بر هر فردی قابل ارائه است، نمی‌شد. به علاوه، به دلیل تنوع فردی در پاسخ به تداخلات غذایی، اغلب ارائه توصیه‌های غذایی عمومی مشکل است. هرچند، با شناخت بیشتر ما از ژنتیک موجود در زمینه تنوع فردی،

سازگاری متابولیکی: ارتباط بین دریافت کربوهیدرات و میزان تری‌آسیل‌گلیسرول‌های سرمی

که توسط فروشندگان مواد غذایی نظیر Sugar Blues و and Dangerous Sweet گسترش داده شد. متأسفانه، در حالی که نتیجه‌گیری‌های ابتدایی با تأکید توسعه یافتند، خود این آزمایش‌ها زیر سؤال قرار داشتند. مطالعات بعدی نشان دادند که اگر این کارآزمایی‌ها مدت بیشتری (۳ تا ۶ ماه) ادامه می‌یافتند، میزان تری‌آسیل‌گلیسرول معمولاً طبیعی می‌شد. ماهیت این سازگاری متابولیکی آهسته نامشخص است. همچنین مهم است که به نوع کربوهیدرات موجود در رژیم غذایی توجه شود. برای بسیاری از آمریکایی‌ها، رژیم غذایی پر-کربوهیدرات به معنی رژیم غذایی است که میزان زیادی قند ساده دارد. مقادیر تری‌آسیل‌گلیسرول این افراد به شکل قابل توجهی به رژیم‌های غذایی جواب می‌دهند که غذاهای حاوی چربی یا کربوهیدرات‌ها مرکب و فیبر را جایگزین غذاهایی کنند که حاوی قندهای ساده به‌عنوان یک منبع کربوهیدراتی هستند.

در ارزیابی مقالات تغذیه، مهم است که بدانیم اکثر کارآزمایی‌های بالینی در مدت کوتاه (۲ تا ۶ هفته) انجام شده‌اند، در حالی که برخی سازگاری‌های متابولیکی ممکن است در زمان‌های به مراتب طولانی‌تری حاصل شوند. لذا حتی مطالعات بالینی که به‌نظر می‌رسد طراحی خوبی دارند، ممکن است منجر به نتیجه‌گیری‌های غلطی شوند که سال‌ها در مقالات مشهور تکرار می‌شوند. برای مثال، چندین مطالعه که در دهه‌های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ انجام شدند، تلاشی برای ارزیابی اثرات خوردن کربوهیدرات بر روی مقادیر تری‌گلیسرید سرم بودند. به‌طور شاخص، مردان سن دانشگاهی تحت رژیمی قرار گرفتند که به مدت یک دوره ۲ تا ۳ هفته‌ای، تا ۵۰٪ کالری چربی آنها با ساکارز و قندهای ساده دیگر جایگزین شده بود. در اکثر موارد مقادیر تری‌آسیل‌گلیسرول سرمی افزایش قابل توجهی (تا ۵۰٪) را پیدا کرد. این موضوع سبب نتیجه‌گیری مقدماتی شد که خوردن زیاد قندهای ساده، به‌خصوص ساکارز، می‌تواند خطر بیماری قلبی را افزایش دهد، موضوعی

www.Lehninger.ir

احتمالاً بزودی این امکان فراهم خواهد شد که براساس ساختار ژنتیکی افراد، توصیه‌های غذایی را فردی کنیم. برای مثال، به دلیل نتایج متضاد حاصل از کارآزمایی‌های بالینی که بر روی گروه‌های جمعیتی مختلفی انجام شدند، در گذشته رسیدن به یک نتیجه قطعی در خصوص میزان نسبت چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه و چربی‌های اشباع (نسبت PUFA/SFA) در رژیم غذایی برای اثر بر روی فاکتورهای خطر قلبی-عروقی، مشکل بوده است. هر چند، در صورتی که تفاوت‌های موجود در زمینه ژنتیکی این گروه‌های جمعیتی در نظر گرفته شوند، این سیما شفاف‌تر خواهد شد.

برای مثال، یک (چندشکلی تک نوکلئوتیدی)^۱ A/G SNP در موقعیت ۷۵- ناحیه پروموتوری ژن آپو A-I وجود دارد که بر روی پاسخ LDL-کلسترول به مقادیر نسبی چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه و اشباع در رژیم غذایی تأثیر می‌گذارد. افزایش نسبت PUFA به SFA منجر به کاهش LDL-کلسترول در هموزیگوت‌های G/G می‌شود. هر چند، همین افزایش در نسبت PUFA/SFA منجر به افزایش میزان LDL-کلسترول در هتروزیگوت‌های G/A می‌گردد. به‌طور مشابه، یک SNP در ناحیه کدکننده ژن PPAR α وجود دارد که منجر به یک چندشکلی L162V می‌شود که بر روی پاسخ تری‌گلیسریدهای سرم (VLDL غنی از تری‌آسیل‌گلیسرول) به مقادیر نسبی چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه و اشباع در رژیم غذایی تأثیر می‌گذارد. افزایش خوردن چربی‌های غیراشباع با چند پیوند

1. Single nucleotide polymorphism

دوگانه منجر به کاهش میزان تری گلیسرید در هتروزایگوت‌های V162، ولی نه هموزایگوت‌های L162، می‌گردد. بالاخره، دو G/A SNP در ناحه پروموتری ژن TNF α وجود دارد که بر روی پاسخ مقادیر HDL به مقادیر نسبی چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه و اشباع در رژیم غذایی پاسخ می‌دهد. افزایش خوردن چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه منجر به افزایش میزان HDL در هتروزایگوت‌های G/A ۲۳۸- و کاهش میزان HDL در منوزایگوت‌های G/G ۲۳۸- می‌گردد. برعکس، افزایش در خوردن چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه سبب کاهش میزان HDL در هتروزایگوت‌های G/A ۳۰۸- شده ولی اثری بر روی میزان HDL موجود در هموزایگوت‌های G/G ۳۰۸- ندارد.

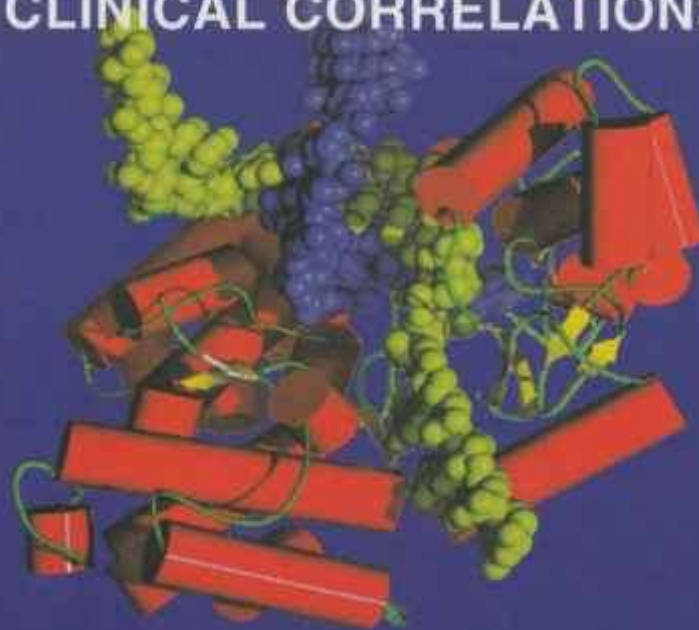
نوتریژنتیک^۱ وعده فراهم‌سازی امکان انجام یک رهیافت واقعاً فردی شده را برای ارائه توصیه‌های غذایی در جهت کاهش خطر بیماری را در آینده می‌دهد. هرچند، از آنجایی که چاقی و بیماری‌های مرتبط با چاقی از انواع بیماری‌های چندژنی هستند، این کار ساده‌ای نخواهد بود. مثال‌های ذکر شده، مشکلات پیش‌رو را نشان می‌دهند. ارتباطات بین خوردن اسید چرب و LDL-کلسترول، تری گلیسرید، و HDL توسط حداقل چهار SNP مجزایی تعیین می‌گردد که هم اکنون اطلاعاتی را در مورد آنها داریم و احتمالاً موارد متعدد دیگری نیز در این تعیین نقش دارند که چیزی در مورد آنها نمی‌دانیم. ساده است که تصور کنیم در یک فرد، افزایش چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه در رژیم غذایی می‌تواند منجر به کاهش LDL-کلسترول، افزایش تری گلیسرید و کاهش HDL گردد. توصیه فردی شده مربوط به چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه برای آن فرد چه خواهد بود؟

واژه‌های کلیدی

سرعت متابولیکی پایه	کواشیورکور	عدم کفایت لاکتوز	چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه ۶- ω
تعادل نیتروژنی	چاقی	فیبر غذایی	
اسیدهای آمینه ضروری	مقاومت انسولینی	شاخص گلیسمیک	چربی‌های غیراشباع با چند پیوند دوگانه ۳- ω
صرفه‌جویی پروتئینی	سندروم متابولیک	بار گلیسمیک	پیوند ژنتیک
سوء تغذیه پروتئین	دیابت نوع ۲	چربی‌های غیراشباع با یک پیوند دوگانه	
ماراسموس	ادیپوکلین‌ها		

Devlin BIOCHEMISTRY

WITH CLINICAL CORRELATIONS



Volume 2

www.Lehninger.ir

Seventh Edition

R. Mohammadi *Ph.D.*

بیوشیمی دولین همراه با ارتباط بالینی



01BF0000000043968

کتابخانه مرکزی دانشگاه ارومیه

شابک دوره: ۳-۲۵۹-۹۷۰-۹۶۴-۹۷۸

ISBN: 978-964-970-458-6



9 789649 704586



www.Lehninger.ir